

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Departamento de Química Orgánica**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudios sobre vías de síntesis de ciclopropil y  
ciclopropenilaminoácidos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Dolores Fernández Rodríguez**

**Madrid, 2015**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

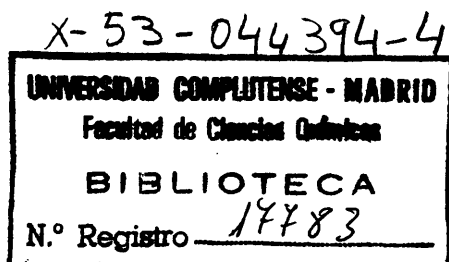
T 547  
FER

BIBLIOTECA UCM



5303516362

**ESTUDIOS SOBRE VIAS DE SINTESIS DE  
CICLOPROPIL Y  
CICLOPROPENILAMINOACIDOS**



María Dolores Fernández Rodríguez

Madrid, 1991

**Colección Tesis Doctorales. N.º 156/91**

**© María Dolores Fernández Rodríguez**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.  
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.  
Madrid, 1991.  
Ricoh 3700  
Depósito Legal: M-21454-1991**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

**ESTUDIOS SOBRE VIAS DE SINTESIS DE  
CICLOPROPIL Y CICLOPROPENILAMINOACIDOS**

**María Dolores Fernández Rodríguez  
1990  
INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA GENERAL, C.S.I.C.**

**Director: Manuel Bernabé Pajares**

A mis padres  
A Damián

El trabajo presentado en esta memoria ha sido realizado en la unidad estructural de Química Orgánica Biológica del Instituto de Química Orgánica General, bajo la dirección del Dr. D. Manuel Bernabé Pajares, a quien expreso mi más sincero agradecimiento por sus enseñanzas y dedicación a este trabajo.

Al Dr. D. E. Fernández Alvarez por sus aportaciones y el interés mostrado en el desarrollo de esta tesis.

Igualmente, quiero mostrar mi agradecimiento al Prof. Dr. D. J.L. Soto por haber aceptado ser el ponente de esta memoria.

A mis compañeros y amigos Pilar, Javier, M<sup>a</sup> Angeles, Conchita, Rosana y Antonio, mi gratitud por su continuo apoyo y ayuda. A Damian por la paciencia y el esfuerzo que ha puesto en la escritura de este trabajo, y en general a mis compañeros del Instituto de Química Orgánica y a todos aquellos que de una forma u otra, han contribuido a que esta tesis haya sido posible.

## INDICE

### Página

I. INTRODUCCION.....	1
II. OBJETIVOS.....	6
III. ANTECEDENTES.....	9
IV. DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS.....	23
<u>Síntesis de <math>\alpha,\beta</math>-ciclopropenilaminoácidos</u> .....	24
1. Síntesis vía halociclopropanos.....	26
1.1. Adición de dihalocarbenos a olefinas.....	27
1.2. Adición de carbeno a olefina monohalo- genada.....	33
2. Intentos de síntesis vía ciclopropenonas.....	34
2.1. Intentos de síntesis de ácido 1-cloro- 2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxílico.....	35
2.2. Intentos de síntesis de 1,2-difenil-3- aminociclopropeno-3-carbonitrilo vía iminocicloclopropenos.....	37
2.3. Intentos de síntesis de 1,2-difenil-3- aminociclopropeno-3-carbonitrilo vía oximas.....	38
3. Intentos de síntesis vía catión ciclopro- penilio.....	40
3.1. Adición de diazoacetato de metilo a di- fenilacetileno.....	41

3.2. Reacción de 2,3-dibromociclopropanocarboxilato de metilo con aminas y amoníaco...	42
3.3. Ensayos de hidrólisis de 2,3-difenil-1-dietilamino-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.....	44
<u>Síntesis de <math>\beta</math>,<math>\gamma</math>-ciclopropilaminoácidos.....</u>	<u>46</u>
1. Síntesis de 2,2-dimetoxidiazoetano.....	47
2. Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a olefinas....	48
2.1. Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a estireno.....	52
2.2. Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a vinilacetato de metilo.....	56
2.3. Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a acrilato de metilo.....	57
2.4. $^1\text{H}$ -RMN e IR de las 1- y 2-pirazolinas.....	59
3. Hidrólisis del grupo acetal a aldehído.....	62
3.1. Síntesis de 2-fenilciclopropanocarbaldehído.....	62
3.2. Síntesis de (2-formilciclopropil)acetato de metilo.....	63
4. Síntesis de $\alpha$ -aminonitrilos ciclopropánicos....	63
4.1. Síntesis de $\alpha$ -aminonitrilos derivados de 2-fenilciclopropanocarbaldehído.....	66
4.2. Intentos de síntesis de 2-[ciano-(R)-1-feniletilaminometilciclopropil]acetato de metilo.....	73
5. Hidrólisis de $\alpha$ -aminonitrilos.....	74
5.1. Hidrólisis de [(E)-2-fenilciclopropil]aminoacetónitrilo.....	74
5.2. Hidrólisis de [(Z)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-1-feniletilaminoacetónitrilo.....	75
6. Determinación estructural de los derivados $\beta$ , $\gamma$ -ciclopropánicos diferentemente funcionalizados.....	75



<u>Síntesis enantioselectiva de <math>\alpha,\beta</math>-ciclopropil-</u> <u>aminoácidos</u> .....	80
1. Síntesis enantioselectiva de $\alpha,\beta$ -ciclopropil- aminoácidos vía benzamidocinamatos quirales.....	82
1.1. Síntesis de los ésteres (S)-láctico y (R)-mandélico del ácido $\alpha$ -benzamidoci- námico.....	84
1.2. Síntesis de los ciclopropilderivados de los ésteres (S)-láctico y (R)-mandélico de los ácidos $\alpha$ -benzamidocinámicos.....	85
1.3. Síntesis de ácidos (1S,2S) y (1R,2R)-1- amino-2-fenilciclopropanocarboxílicos.....	90
2. Síntesis enantioselectiva de $\alpha,\beta$ -ciclopro- pilaminoácidos vía dicetopiperazinas.....	92
2.1. Síntesis de deshidrofenilalanil-(S)- prolinas.....	94
2.2. Adición de diazometano a (Z)-N-acetil- deshidrofenilalanil-(S)-prolina.....	98
2.3. Ciclopropanación vía reacciones de adi- ción a olefinas.....	99
2.4. Síntesis de (7aS)-3a,6-dizaperhidroin- dano-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)- 2'-fenilciclopropano].....	110
2.5. Síntesis de ácido (1R,2R)-1-amino-2- fenilciclopropanocarboxílico.....	114
2.6. Síntesis de N-[(1R,2R)-1-amino-2-fenil- ciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina.....	115
2.7. Aplicación de la síntesis enantioelec- tiva de ciclopropilaminoácidos vía dica- topiperazinas a un derivado indólico.....	128
V. PARTE EXPERIMENTAL.....	139
Métodos generales.....	140
<u>Síntesis de <math>\alpha,\beta</math>-ciclopropenilaminoácidos</u> .....	141
1. Síntesis vía halociclopropanos.....	141
1.1. Adición de dihalocarbenos a olefinas.....	141

1.2. Adición de carbeno a 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo.....	144
2. Síntesis vía ciclopropenonas.....	146
2.1. Síntesis de difenilciclopropenona.....	146
2.2. Intentos de síntesis de ácido 1-cloro-2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxílico.....	147
2.3. Intentos de síntesis de 3-amino-1,2-difenilciclopropeno-3-carbonitrilo vía iminociclopropenos.....	148
2.4. Intentos de síntesis de 3-amino-1,2-difenilciclopropeno-3-carbonitrilo vía oximas.....	149
3. Síntesis vía sales de ciclopropenilo.....	
3.1. Ácido 2,2-difenilciclopropenocarboxílico..	150
3.2. 2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.....	151
3.3. 2,3-dibromo-2,3-difenilciclopropenocarboxilato de metilo.....	151
3.4. Obtención de 2,3-difenil-1-hidroxio-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.....	152
3.5. Síntesis de 1-dietilamino-2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.....	152
3.6. Intentos de síntesis de 1-amino-2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.....	153
3.7. Intentos de hidrólisis de 1-dietilamino-2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.....	154
<u>Síntesis de <math>\beta</math>,<math>\gamma</math>-ciclopropilaminoácidos.....</u>	<u>155</u>
1. Síntesis de 2,2-dimetoxietilurea.....	155
2. Síntesis de N-Nitroso-N-(2,2-dimetoxietilurea).....	155
3. Síntesis de 2,2-dimetoxidiazoetano.....	156
4. Reacciones de adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a olefinas.....	156

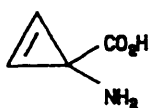
4.1. Adición a estireno.....	156
4.2. Adición a vinilacetato de metilo.....	158
4.3. Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a acrilato de metilo.....	159
5. Hidrólisis del grupo acetal a aldehído.....	160
5.1. Ciclopropilaldehídos derivados de estireno.....	160
5.2. Ciclopropanocárbaldehídos derivados de vinilacetato de metilo.....	161
6. Síntesis de $\alpha$ -aminonitrilos ciclopropánicos....	162
6.1. Síntesis de $\alpha$ -aminonitrilos derivados de 2-fenilciclopropanocarbaldéhído.....	162
6.2. Intentos de síntesis de 2-[ciano-(R)- 1-feniletilaminometilciclopropil]ace- tato de metilo.....	167
7. Hidrólisis de $\alpha$ -aminonitrilos.....	168
7.1. Síntesis de $\alpha$ -[(E)-2-fenilciclopropil] glicina.....	168
7.2. Síntesis de 2-[(Z)-2-fenilciclopropil] -2-(R)-1-feniletilaminoacetónitrilo.....	169
<u>Síntesis enantioselectiva de <math>\alpha,\beta</math>-ciclopropenil aminoácidos.....</u>	170
1. Síntesis vía $\alpha$ -benzamidocinamatos quirales.....	
1.1. Síntesis de los ésteres (S)-láctico y (R)-mandélico del ácido $\alpha$ -benzamido- cinámico.....	170
1.2. Síntesis de los ciclopropilderivados de los $\alpha$ -benzamidocinamatos quirales.....	172
1.3. Hidrocloruros de los ácidos 1-amino- 2-fenilciclopropanocarboxílicos.....	177
2. Síntesis enantioselectiva de $\alpha,\beta$ -ciclopropil- aminoácidos vía dicetopiperazinas.....	179
2.1. Reacción de (Z)-ariliden-2-metil(fenil)- 5-(4H)-oxazolona con prolina.....	179

2.2. Adición de diazometano a (Z)-N-acetil- deshidrofenilalanil-(S)-prolina.....	180
2.3. Síntesis de dicetopiperazinas.....	181
2.4. Síntesis de ciclopropanoespirodiceto- piperazinas vía pirazolinas.....	183
2.5. Otros intentos de ciclopropanación.....	189
2.6. Síntesis de (7aS)-3a,6-diazaperhidroin- dano-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenil- ciclopropano].....	191
2.7. Hidrólisis de dicetopiperazinas. Sínte- sis de ácido (1R,2R)-1-amino-2-fenil- ciclopropanocarboxílico.....	192
2.8. Síntesis de N-[(1R,2R)-1-amino-2-fenil- ciclopropil-1-carbonil-(S)-prolina].....	193
2.9. Síntesis enantioselectiva de ciclopro- pilderivados indólicos.....	199
VI. CONCLUSIONES.....	207
VII. BIBLIOGRAFIA.....	211

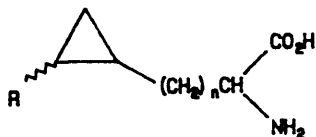
## **I. INTRODUCCION**

## I. INTRODUCCION

En los últimos años ha aumentado grandemente el interés por la síntesis y estudio de aminoácidos que poseen un anillo de ciclopropano en su estructura, unido a los grupos amino y carboxilo, bien directamente (III)<sup>1-9</sup>, bien a través de una cadena alquímica más o menos larga (II)<sup>1,10-13</sup>.



I



II



III

Este interés proviene, de una parte, de la existencia en la naturaleza de  $\alpha$ -aminoácidos no proteicos de este tipo, con notables propiedades biológicas y, de otra parte, de las peculiares características del propio anillo de ciclopropano, que puede conferir a la molécula una rigidez similar a la de un doble enlace, pero sin que se pierda por ello quiralidad, lo que le convierte en base de productos capaces de interferir sistemas biológicos<sup>1,2,9,12b-15</sup>, especialmente aquéllos en los que inter-

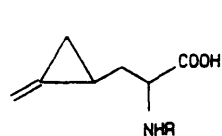
vienen aminoácidos naturales y sus derivados. Por ejemplo, la incorporación de ciclopropilaminoácidos a una cadena peptídica<sup>16</sup> aumenta la estabilidad de ésta frente a la enzimólisis, incrementando el tiempo de vida de estos péptidos conformacionalmente restringidos.

Esta actividad como moduladores de sistemas enzimáticos se vería muy probablemente acrecentada por la presencia de un doble enlace en el anillo de ciclopropano (I). En este sentido, se están realizando esfuerzos dirigidos a la síntesis de este tipo de compuestos<sup>17-19</sup>, así como al estudio de las propiedades biológicas del ácido 1-amino-2-ciclopropenocarboxílico<sup>20</sup>, único  $\alpha,\beta$ -ciclopropenilaminoácido conocido hasta el momento.

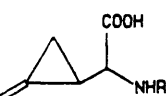
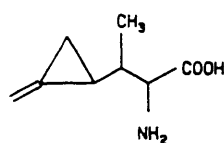
Actualmente se conocen alrededor de una docena de ciclopropilaminoácidos naturales (esquema 1) que, bien aislados, bien formando parte de otras estructuras superiores, se encuentran en varias familias de plantas y microorganismos<sup>21</sup>. Tanto la hipoglicina A como la hipoglicina B y sustancias afines, en las cuales el anillo se encuentra en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente, del grupo carboxílico, han sido aisladas de los frutos verdes o semillas de tres familias de plantas afines: Sapindáceas, Hipocastanáceas y Aceráceas<sup>21</sup>.

Entre los ejemplos más recientes de estos ciclopropilaminoácidos se encuentran el ácido coronámico, hallado en Pseudomonas Coronafaciens<sup>22</sup> formando parte de una estructura superior, la coronatina, y la carnosadina<sup>23</sup>, aislada del alga roja Grateloupia carnosa, así como dos antibióticos: (L)- $\alpha$ -(1-metilciclopropil)glicina<sup>24</sup>, aislado del cultivo de M. Miyakonensis y cleonina<sup>25</sup>, contenida en el antibiótico cleomicina.

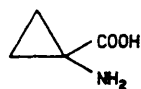
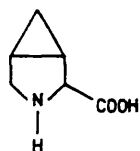
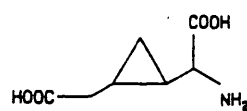
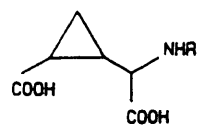
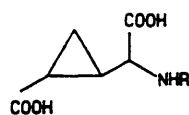
El papel que juegan la mayor parte de estos aminoácidos permanece aún en la oscuridad. Se ha apuntado que las hipoglicinas podrían tener una función protectora de las semillas y los frutos verdes contra depredadores (roedores e insectos principalmente)<sup>21</sup>. No hay pruebas definitivas, sin embargo, de que ésto sea así.



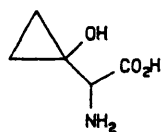
Hipoglicina A



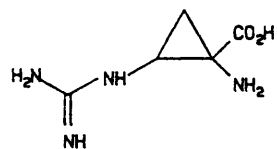
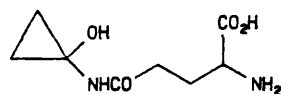
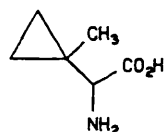
Hipoglicina B



Ac. Coronámico



Cleonina



Carnosadina

a) R=H

b) R=  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{COOH}$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad \text{NH}_2$

ESQUEMA 1



El ácido 1-aminociclopropanocarboxílico, el más sencillo de los posibles, cuyo anillo va unido directamente a los grupos amino y carboxílico, y emparentado por tanto con el coronámico, se conoce desde hace varios años, y se sabe que es el precursor de la biosíntesis de etileno, que actúa como hormona que inicia la maduración de los frutos y regula muchos aspectos del crecimiento y desarrollo de las plantas superiores. En relación con esta actividad, muy recientemente se ha descubierto<sup>20</sup> que el ácido 1-amino-2-ciclopropenocarboxílico, compuesto no natural, puede actuar como modulador de la biosíntesis de etileno, ya que inhibe la enzima encargada de ello, retardando así el envejecimiento de la planta.

Asimismo, se ha puesto de manifiesto<sup>26</sup> que las hipoglicinas A y B poseen propiedades antimutagénicas contra la mutación espontánea de Salmonella typhimurium.

Actualmente<sup>12b,13,27</sup>, se están realizando estudios con otro ciclopropilaminoácido, la (2-carboxiciclopropil)glicina, debido a que actúa como agonista del ácido glutámico, interfiriendo ciertos receptores del sistema nervioso central.

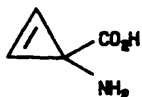
Todo ello puede dar una idea del interés que presenta conseguir desarrollar métodos de síntesis que permitan disponer de éstas y otras sustancias afines, para el estudio de su interacción con sistemas biológicos y/o enzimáticos seleccionados.

## II. OBJETIVOS

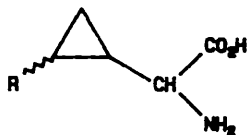
## II. OBJETIVOS

En este trabajo pretendemos explorar posibles vías de síntesis que pueden conducir a la obtención de aminoácidos con un anillo de ciclopropano o ciclopropeno en su esqueleto, comprendidos en alguna de las estructuras siguientes:

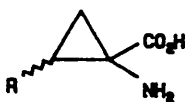
- I)  $\alpha,\beta$ -ciclopropenilaminoácidos.
- II)  $\beta,\gamma$ -ciclopropilaminoácidos.
- III)  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos.



I



II



III

- I)  $\alpha,\beta$ -ciclopropenilaminoácidos.

La síntesis de estos compuestos se presentaba problemática. No se han hallado en la naturaleza compuestos con esta estructura y no teníamos datos acerca de su estabilidad. Asimismo, existen únicamente tres trabajos<sup>17-19</sup> en la literatura encaminados a la obtención de este tipo de moléculas, dos de ellos aparecidos con posterioridad al comienzo de nuestros estudios

## II) $\beta,\gamma$ -ciclopropilaminoácidos.

Este tipo de compuestos ha sido algo más estudiado que el anterior<sup>12,25,28-36</sup>, sin embargo no existe una ruta sintética sencilla que permita su preparación con carácter general.

## III) $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos.

Estos ciclopropilaminoácidos han sido los más estudiados desde un punto de vista sintético, y nuestro grupo de trabajo posee amplia experiencia sobre el tema<sup>37-39</sup>.

En esta tesis nos proponemos abordar el estudio de métodos de síntesis enantioselectiva de este tipo de estructuras.

Todos estos compuestos tienen interés por su capacidad de interferir sistemas biológicos; concretamente los derivados ciclopropánicos podrían constituir, a priori, inhibidores suicidas de enzimas dependientes de fosfato de piridoxal, en especial descarboxilasas o aminotransferasas.

En otro orden de actividades, moléculas asimilables a las arriba indicadas actúan como antagonistas de aminoácidos naturales, en aquellos mecanismos biológicos en los que éstos intervienen. Asimismo, la introducción de estas estructuras en péptidos altera notablemente las propiedades de éstos, como ya hemos apuntado.

Todos estos datos, unido a lo anteriormente expuesto, pueden ser indicativos, una vez más, del interés por disponer de métodos de síntesis de estos tipos de sustancias y creemos que justifican nuestros esfuerzos en tal sentido.

### **III. ANTECEDENTES**

### III. ANTECEDENTES SOBRE LA SINTESIS DE CICLOPROPILAMINOACIDOS Y DERIVADOS.

Dada la diversidad de estructuras de los ciclopropilaminoácidos objeto de este trabajo, no es posible encontrar métodos de síntesis comunes a todos ellos. Expondremos aquí los antecedentes sobre la preparación de compuestos pertenecientes a los siguientes grupos, que constituyen el objetivo de esta Tesis.

- 1) Síntesis de  $\alpha,\beta$ -ciclopropenilaminoácidos.
- 2) Síntesis de  $\beta,\gamma$ -ciclopropilaminoácidos.
- 3) Síntesis asimétrica de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos.

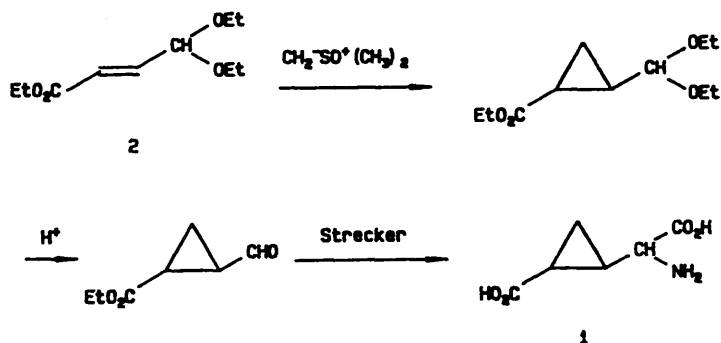
#### 1.- $\alpha,\beta$ -CICLOPROPENILAMINOACIDOS.

Al iniciar esta tesis no encontramos ningún antecedente de síntesis de  $\alpha,\beta$ -ciclopropenilaminoácidos, aunque Domnin<sup>17</sup> había preparado compuestos similares, a través de una ruta que utilizaba sales de ciclopropenilio como intermediarios, y que aparece comentada en la pág. 47 como una de las alternativas de nuestro propio trabajo.

## 2.- $\beta$ , $\gamma$ -CICLOPROPILAMINOACIDOS.

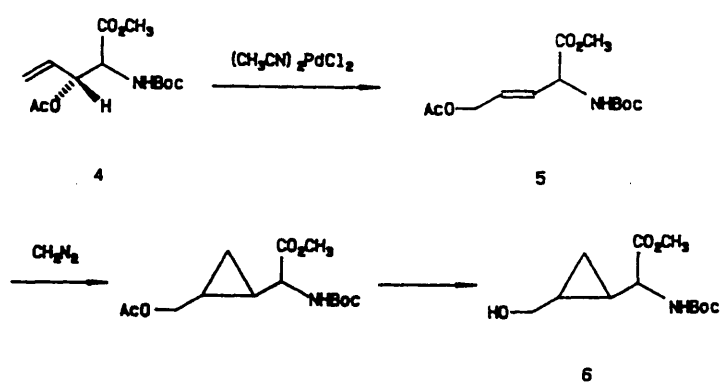
Existen pocos antecedentes de obtención de este tipo de compuestos, la mayoría dirigida a la síntesis de productos naturales con esta estructura, fundamentalmente hipoglicina B y (2-carboxiciclopropil)glicina (1).

La preparación de trans-(2-carboxiciclopropil)glicina, hallada en semillas de Sapindáceas, fué descrita por Landor<sup>28</sup>, autor además de la primera síntesis completa de Hipoglicina A<sup>29</sup>. Parte para ello de (E)-4,4-dietoxi-2-butenato de etilo (2), obtenido tras varios pasos y se desarrolla según se muestra en el esquema 2:



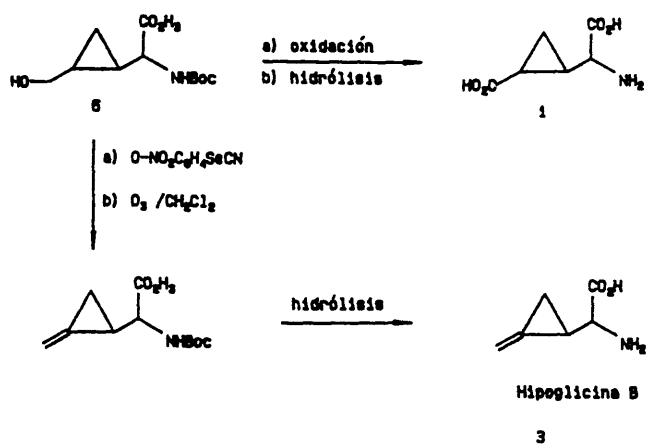
## ESQUEMA 2

Posteriormente Ohfune<sup>12a</sup> desarrolló una síntesis de (2-metilenciclopropil)glicina (3) y trans-(2-carboxiciclopropil)glicina (1), partiendo de un derivado común, el alilderivado (4) que por transposición sigmatrópica asistida por una sal de Pd(II) conduce al derivado (5), el cual por tratamiento con diazometano e hidrólisis parcial, proporciona el ciclopropilaminoácido protegido(6). (Esquema 3).



ESQUEMA 3

Este derivado, por oxidación con reactivo Jones y ulterior desprotección, lleva a (2-carboxiciclopropil)glicina(1), mientras que por deshidratación y desprotección se llega a hipoglicina B(3). (Esquema 4).

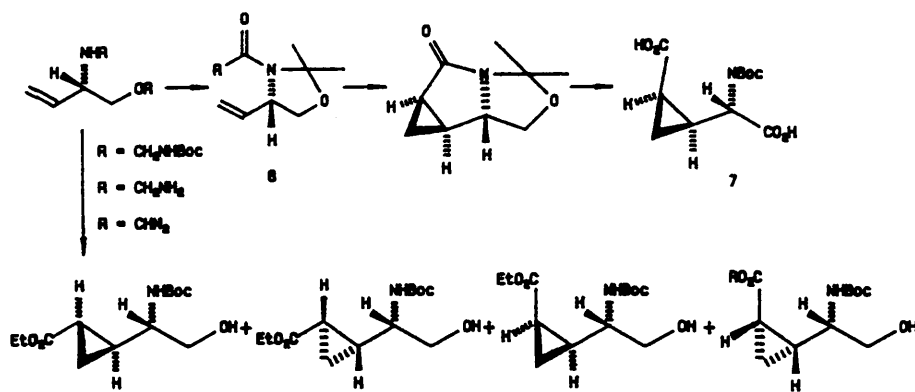


ESQUEMA 4



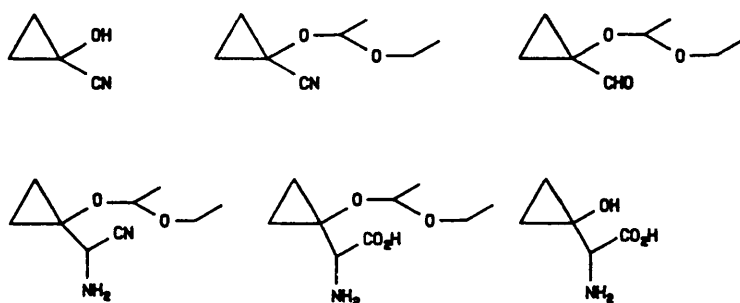
Recientemente, ha aparecido otro trabajo del mismo Ohfuné<sup>12b</sup>, que describe la síntesis de cis y trans-(2-carboxiciclopropil)glicinas. La construcción de estos compuestos se aborda por su analogía estructural con el ácido L-glutámico, y se consiguen los cuatro posibles enantiómeros del análogo ciclopropanico de este aminoácido. Tres de ellos se obtienen por síntesis simple y posterior resolución, siendo especialmente interesante la del isómero 1S,2R, que se realiza de forma enantioselectiva a partir de (2S)-2-amino-3-butenol.

La preparación de estos compuestos se lleva a cabo según se muestra en el esquema 5. El punto clave en la síntesis enantioselectiva del isómero 1S,2R (7) es la reacción de ciclopropanación intramolecular de la diazoacetamida de 8. Por el contrario, la reacción de ciclopropanación intermolecular con diazoacetato de etilo conduce a la mezcla de los cuatro posibles aminoalcoholes, que pudieron ser separados. En todos los casos, por oxidación de Jones seguida de hidrólisis, se obtuvieron los correspondientes aminoácidos.



ESQUEMA 5

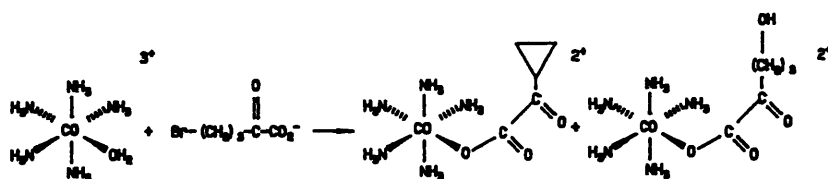
Existen síntesis de otros  $\beta,\gamma$ -ciclopropilaminoácidos<sup>31-36</sup>, por ejemplo la de cleonina<sup>25</sup>, (1-hidroxiciclopropil)glicina (9), un aminoácido contenido en el antibiótico cleomicina, que se obtiene a partir de la cianhidrina de la ciclopropanona, según se muestra en el esquema 6.



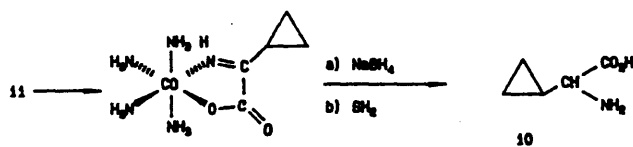
9

ESQUEMA 6

También tiene interés la elaboración de ciclopropilglicina (10) (Esquema 7) llevada a cabo por Sargeson<sup>36</sup>. Esta síntesis es diferente en su planteamiento, ya que utiliza como compuesto de partida un cetoácido, que se transforma en imina mediante un grupo amonio coordinado a cobalto(III).



11

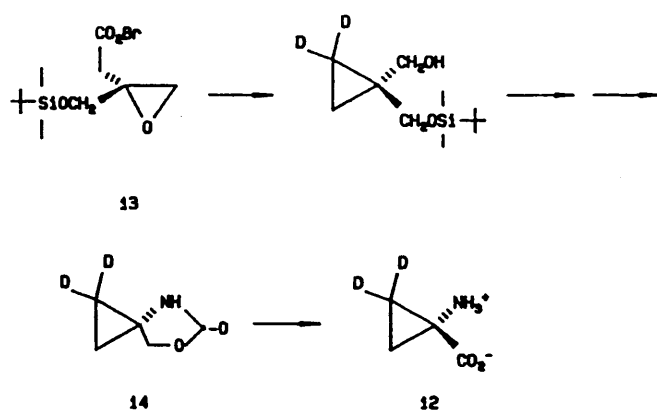


ESQUEMA 7

### 3.- $\alpha,\beta$ -CICLOPROPILAMINOACIDOS.

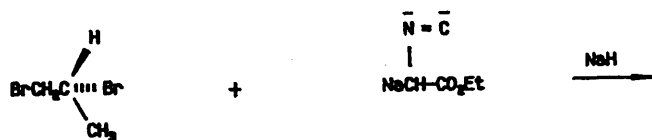
Desde la primera síntesis del ácido 1-aminociclopropano-carboxílico, descrita en el año 1922 por Ingold<sup>40</sup>, numerosos grupos han publicado trabajos sobre la preparación de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos<sup>6,7,37-39,41-46</sup>. Sin embargo, existen pocos ejemplos de síntesis enantioselectiva de este tipo de compuestos, que nosotros consideramos especialmente interesante dada la enantioselectividad de los sistemas enzimáticos con los cuales van a interferir.

El primer ejemplo, descrito por Hill<sup>48</sup>, se refiere a la síntesis enantioselectiva del ácido (R)-1-amino-(2,2-dideutero)-ciclopropanocarboxílico (12) (Esquema 8), preparado en relación con el estudio del mecanismo enzimático de formación de etileno en las plantas. Se parte para ello de un epóxido quiral (13), que por tratamiento con litio experimenta una ciclación intramolecular asimétrica para dar el ciclopropilderivado, el cual por oxidación y transposición de Curtius conduce a la oxazolidinona 14, precursora del (R)-ciclopropilaminoácido (12).



ESQUEMA 8

En 1986, Pirrung describe la síntesis de ambos enantiómeros del ácido 1-amino-2-metilciclopropanocarboxílico<sup>49</sup> (15) (Esquema 9). En este caso, elige como auxiliar quiral (S) o (R)-1,2-dibromopropano, que reacciona con isocianacetato de etilo para dar el ciclopropil derivado, con un exceso enantiomérico del 91% .

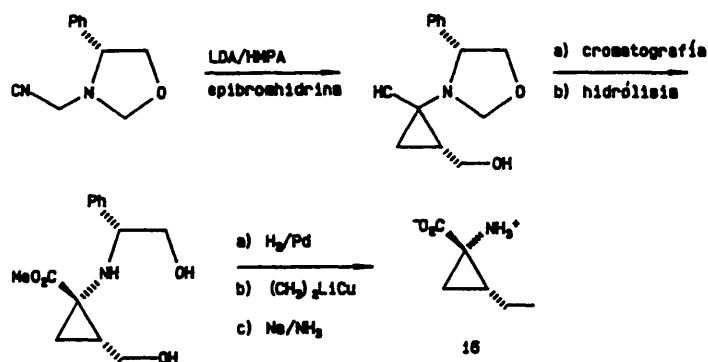




15

#### ESQUEMA 9

Posteriormente, Marco<sup>50</sup> describió una síntesis de ácido (1R,2R)-alocoronámico (16) usando un heterociclo quirral como equivalente sintético de glicina. (Esquema 10).

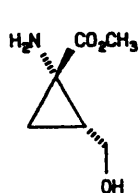


#### ESQUEMA 10

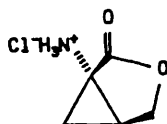
El paso clave es la formación del anillo de ciclopropano, que se obtiene por metalación del heterociclo y doble alquilación con epibromhidrina. Esta reacción transcurre con un exceso

enantiomérico del 30% y un rendimiento global del 1%.

Este mismo esquema sintético ha sido utilizado por Husson<sup>51</sup> para dos derivados del ácido 2-hidroximetil-1-amino-ciclopropanocarboxílico: el metil éster (1S,2R) (17) y la lactona derivada del isómero (1S,2S) (18). Ambos compuestos se obtienen como productos de una misma reacción y fueron separados por cromatografía en gel de sílice.

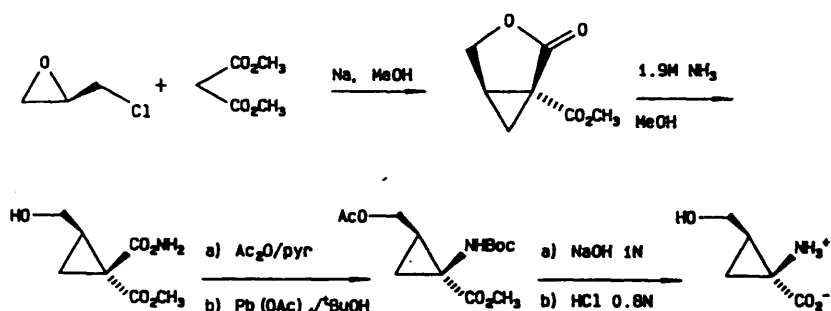


17



18

Recientemente<sup>111</sup>, Pirrung ha sintetizado el ácido 2-hidroximetil-1-amino-ciclopropanocarboxílico (19) con un alto exceso enantiomérico (93%). La estrategia seguida tiene gran semejanza con el método de Husson, aunque en este caso el reactivo quiral es la epiclorhidrina. En el Esquema 11 se muestra la obtención del hidroximetilaminoácido (1S,2R) (19), que transcurre en seis pasos, siendo las etapas claves la reacción de la epiclorhidrina con malonato de dietilo y la consiguiente reacción de transposición de Hofmann.



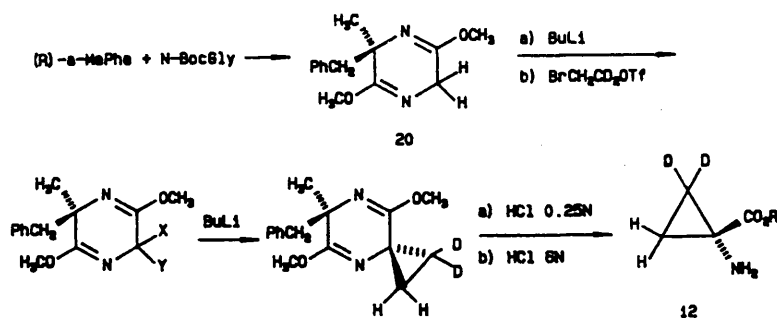
19

ESQUEMA 11

Todos estos son, sin embargo, ejemplos puntuales, no siendo aplicables a la síntesis general de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos.

Más interés general tienen los trabajos debidos a Woodard. El primero de ellos<sup>52</sup> se basa en una síntesis enantioselectiva de aminoácidos descrita por Schöllkopf<sup>53</sup>. Al igual que éste, utiliza como auxiliar quiral una bislactima (20), realizándose la ciclopropanación en dos pasos, como puede observarse en el esquema 12.

Siguiendo esta misma secuencia, utilizando BrCD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTf en lugar de BrCH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>OTf se puede obtener el (R)-ciclopropilaminoácido.

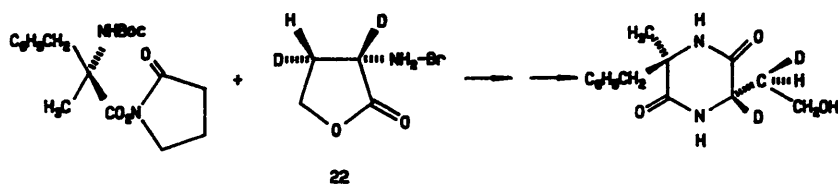


X =  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Br}$ , Y = H (6R) may.

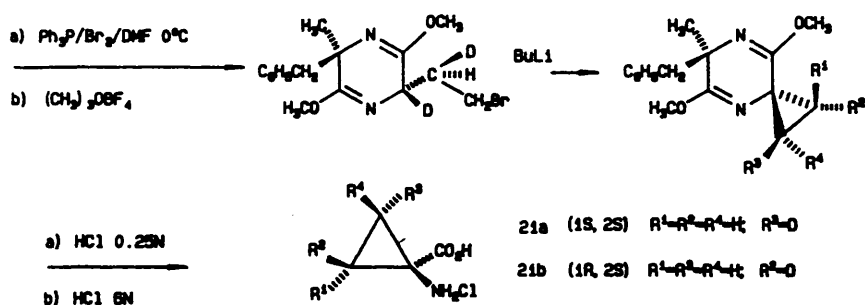
X = H, Y =  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Br}$  (6S) min.

ESQUEMA 12

Posteriormente, el propio Woodard<sup>54</sup> diseña un proceso similar para los ácidos (1S,2R) y (1S,2S)-1-amino-2-deuterio-ciclopropanocarboxílicos (21), especie monodeuterada, cuya única novedad consiste en la introducción del derivado bromado en una fase previa a la formación de la bislactima. (Esquema 13).







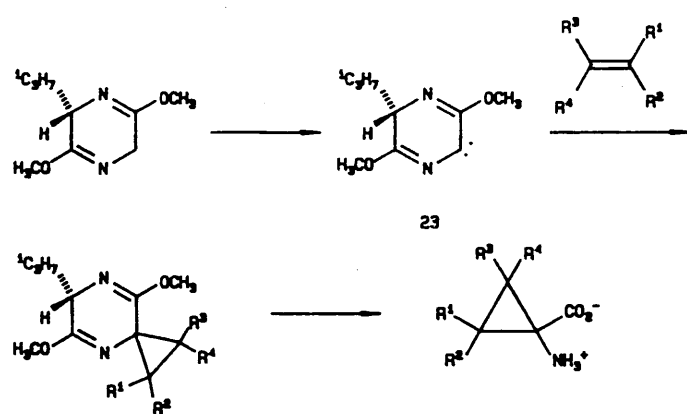
ESQUEMA 13

Mediante esta vía se consigue una relación enantiomérica 3:1. Esta relación se puede invertir usando (2S)- en lugar de (2R)-2-metil-3-fenilalanina como auxiliar quiral. Asimismo, el uso de la lactona enantiomérica del derivado (22) permite obtener los ciclopropilaminoácidos 1S,2R y 1R,2R.

Como se deduce de ambos trabajos, a pesar de la versatilidad de las bislactimas, tampoco es fácil extender estas síntesis a otros  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos.

Por su especial interés queremos citar aquí un trabajo del propio Schöllkopf<sup>55</sup>. En éste, el autor propone la síntesis asimétrica de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos, por adición del carbeno generado sobre una bislactima (23) a un doble enlace, según el método descrito para su análogo ciclopropénico<sup>19</sup>. (Esquema 14).

El autor elige como olefina ciclohexeno, compuesto con un plano de simetría perpendicular al doble enlace. Sin embargo, supone que el uso de una olefina asimétrica conduciría a un ciclopropilaminoácido enantioméricamente puro. No obstante, no hemos encontrado trabajos posteriores que confirmen esta teoría.



ESQUEMA 14

#### IV. DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS.

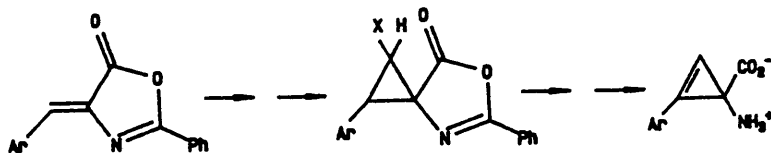
#### IV. DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS

##### SINTESIS DE $\alpha,\beta$ -CICLOPROPENIL AMINOACIDOS.

Como ya hemos indicado, cuando nosotros iniciamos el estudio de la síntesis de ciclopropenilaminoácidos no existían antecedentes de este tipo de compuestos, por lo cual nos propusimos explorar tres rutas diferentes que pudieran conducir a ellos, apoyándonos en los procedimientos descritos para la síntesis general de ciclopropanos y en nuestra propia experiencia con ciclopropilaminoácidos. Estas rutas se detallan a continuación:

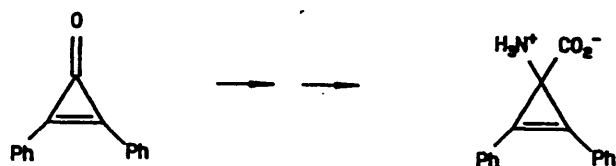
##### 1.- Síntesis vía halociclopropanos.

Implica la introducción de la insaturación sobre un anillo de ciclopropano, previamente formado, mediante una reacción de  $\alpha,\beta$ -deshidrohalogenación. El anillo de ciclopropano se obtendría por adición de un halocarbano a una arilidén oxazolona, heterociclo que incorpora los grupos amino y carboxilo convenientemente protegidos, según el siguiente esquema:



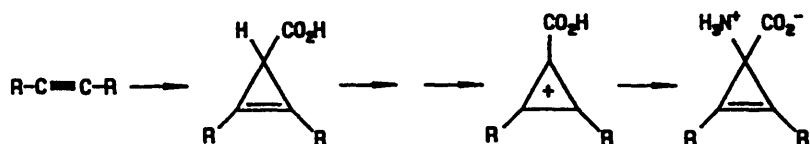
## 2.- Síntesis vía ciclopropenonas.

Parte de un derivado ciclopropénico, sobre el cual se realizan diversas transformaciones de grupos funcionales en orden a obtener aminoácidos, como se indica en el esquema:



## 3.- Síntesis vía sales de ciclopropenilio.

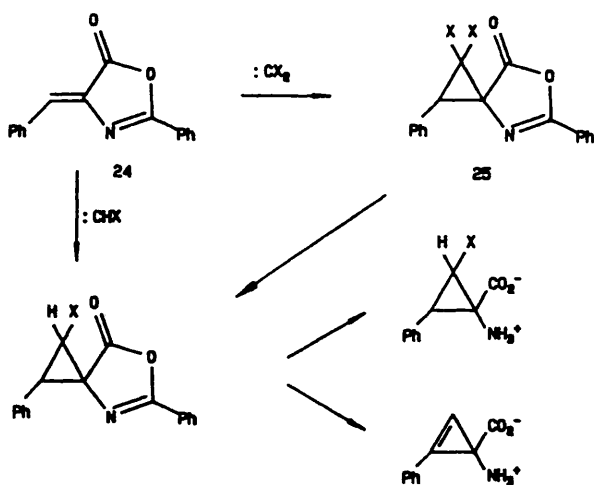
La síntesis de ciclopropenos se realizaría por adición de un carbeno a un triple enlace, que es el método más extendido para la síntesis de este tipo de compuestos. Esta vía utiliza como intermedio sintético sales de ciclopropenilio, compuestos muy versátiles, capaces de adicionar diversos nucleófilos, conduciendo a una amplia variedad de derivados.



### 1.- Síntesis via halociclopropanos.

Se basa en la modificación de una síntesis desarrollada por nuestro grupo de trabajo<sup>37</sup> para la obtención de ciclopropilaminoácidos.

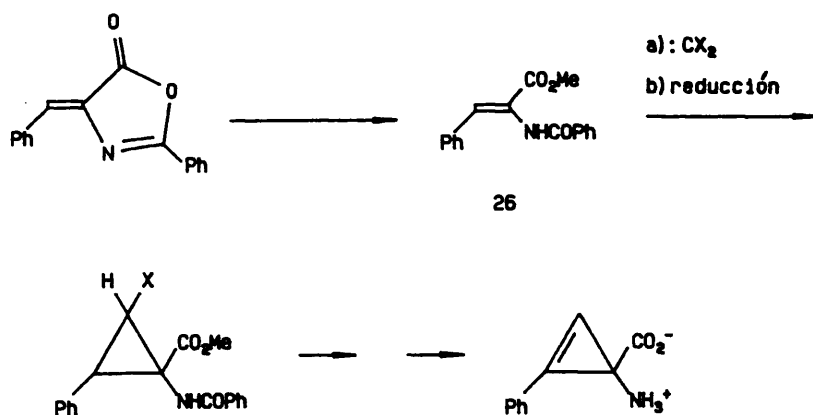
Como puede observarse en el esquema 15, se inicia con una halociclopropanación por adición de halocarbeno a una arilidén oxazolona (24). De las dos posibilidades existentes, es decir, monohalociclopropanación o dihalociclopropanación, la experiencia enseña que suele ser más útil llevar a cabo la segunda y seguir con una reducción al monohaloderivado, que efectuar este proceso en un solo paso. De esta forma se obtendría el dihaloderivado 25, capaz de experimentar una reducción para conducir a su equivalente monohalogenado.



ESQUEMA 15

Este compuesto conduciría a dos tipos de sustancias diferentes: por hidrólisis directa se obtendría un ciclopropil-aminoácido funcionalizado con un átomo de halógeno y por  $\alpha,\beta$ -eliminación, seguida de hidrólisis, el ciclopropenilamino-ácido.

Este mismo esquema sintético se puede desarrollar partiendo de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26), producto de apertura de la oxazolona. En este caso, la apertura del heterociclo se realizaría en una fase previa a la reacción de ciclopropanación. (Esquema 16).



ESQUEMA 16

Los intentos de síntesis por ambas rutas se detallan a continuación.

#### 1.1 - Adición de dihalocarbonos a olefinas.

Como expusimos anteriormente, el primer paso de síntesis implica la reacción de ciclopropanación por adición de un

halocarbeneo al enlace exocíclico de una oxazolona.

Existen diversos medios para sintetizar dihalociclopropanos por adición de dihalocarbenos a olefinas. Estos métodos varían según el sistema usado para generar dichos carbenos, destacando los siguientes:

A) Reacción de haloformo con una base. Existen varias modalidades de esta reacción, dependiendo de las condiciones en que se realice y de los tipos de base. Mencionaremos tres ejemplos:

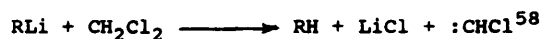


Este método, desarrollado por Doering y Hoffman<sup>56</sup>, fue el primero descrito para sintetizar dihalociclopropanos a partir de dihalocarbenos. Los resultados obtenidos son en general buenos: no obstante, en el caso de olefinas con sustituyentes electroattractores, se puede observar reacción con el anión trihalometilo intermedio.

La reacción se puede llevar a cabo con  $\text{Br}_3\text{CH}$  en lugar de  $\text{Cl}_3\text{CH}$ . También es posible sustituir la base por otro alcóxido, aunque se obtienen rendimientos más pobres.



La aplicación más importante de esta reacción es la producción de monoclorocarbenos, mostrándose como el mejor método para preparar monoclorociclopropanos.



A.3) Reacción por catálisis de transferencia de fase.

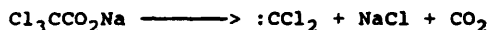
El halocarbeneo se genera, según el método descrito por Makosza y Wawrzyniewicz<sup>59</sup>, por reacción del haloformo con una base fuerte en medio acuoso, en presencia de un catalizador de



transferencia de fase.

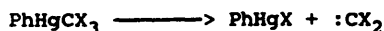
Este método da, en general, resultados muy superiores a los anteriormente descritos, incluso con olefinas estéricamente impedidas o electrónicamente desactivadas. Esto se debe fundamentalmente al hecho de que la reacción entre el haloformo y la base, en condiciones de transferencia de fase, no es instantánea e irreversible y el sistema puede permanecer estable durante largos periodos de tiempo, incluso en ausencia de un buen aceptor de carbenos. En los otros casos el halocarbano se genera instantáneamente, incluso a bajas temperaturas, conduciendo, en ausencia de una olefina muy reactiva y debido a su inestabilidad y reactividad, a gran número de reacciones secundarias.

B) Descomposición térmica de sales de ácidos trihaloacéticos<sup>60</sup>.



Los rendimientos de adición a olefinas son buenos, presentando la ventaja de que la reacción se realiza en medio neutro, lo cual permite su utilización frente a sustratos sensibles a medios básicos.

C) Pirólisis de feniltribromometil y feniltriclorometil mercuriales<sup>61</sup>.



Este reactivo, al igual que el anterior, presenta la ventaja de su utilización en medio neutro. Además no se forma trihalometilación, que puede originar reacciones secundarias.

Todas estas síntesis tienen en común el carácter electrófilo del dihalocarbano, que hace que aumente la

reactividad al aumentar el carácter nucleófilo de la olefina. En nuestro caso nos encontramos con un sustrato poco reactivo; sin embargo intentamos la adición por todos los métodos anteriormente descritos. La reacción se probó tanto sobre la (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (24) como sobre su correspondiente derivado de apertura:  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26), ya que las características electrónicas de estos compuestos son diferentes. Entre los intentos de adición de halocarbenos a oxazolonas se excluyen aquellos que implican medios fuertemente básicos, dado que el anillo de oxazolona experimenta reacción de apertura en estas condiciones.

Seguidamente detallamos los intentos realizados para adicionar halocarbenos a los dos sustratos indicados anteriormente.

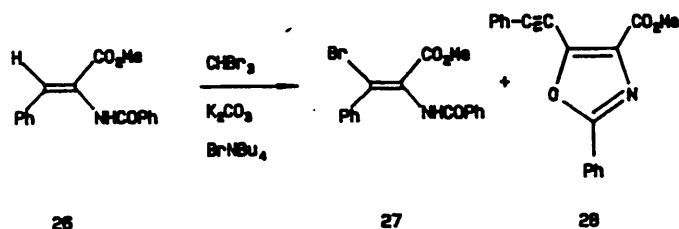
#### 1.1.1- Adición de halocarbano generado por reacción de haloformo y base.

Dentro del primer grupo de reacciones descritas, nosotros centramos nuestro estudio en las reacciones de adición de halocarbano a olefinas, catalizadas por transferencia de fase, dada la simplicidad del método y su mayor eficacia frente a sustratos poco reactivos.

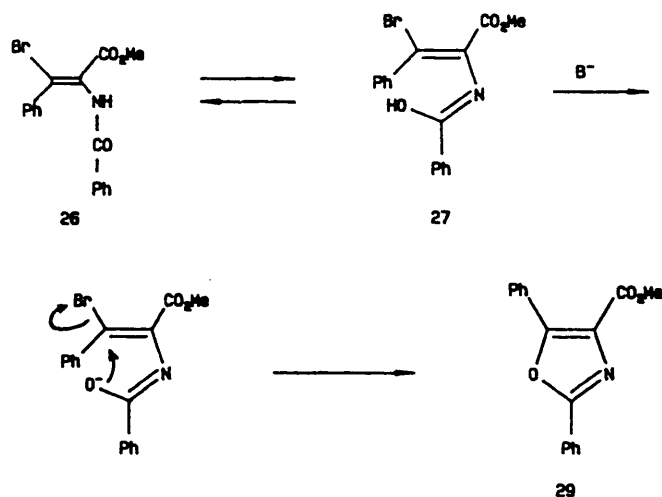
El dihalocarbano se generó en dos condiciones de transferencia diferentes: sólido/líquido, en  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, y líquido/líquido, en  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaOH}$  como base. Asimismo, se trabajó con dos carbenos diferentes:  $\text{CCl}_2$  y  $\text{CBr}_2$ , dado su diferente comportamiento:  $\text{CBr}_2$  presenta una mayor reactividad, pero es también más fácilmente hidrolizable <sup>62</sup>.

La reacción de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo y  $\text{Br}_3\text{CH}$  con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base y un catalizador de transferencia de fase (como cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) o bromuro o bisulfato de tetrabutilamonio) condujo a una mezcla de 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo (27) y un segundo compuesto, al cual se

asignó la estructura de 2-fenil-5-feniletiniloxazol-4-carboxilato de metilo (28), ambos con rendimientos muy bajos, 7 y 6%, respectivamente. El cambio de catalizador no alteró este resultado.



Sería aventurado proponer un mecanismo que explique el origen del compuesto 28, que implica una doble adición, simultánea o consecutiva (más probablemente ésta) de dibromocarbeno, tribromocarbanión, o combinación de ambos, al  $\alpha$ -benzamidoacrilato (26), con probable participación del anión de éste, que fácilmente se origina por abstracción del protón amídico (ver mecanismo propuesto para la formación del derivado 29), y posterior eliminación de los átomos de bromo y del protón vinílico. Sin embargo, el compuesto 28 no parece proceder del derivado bromado 27, ya que este compuesto, sometido a las mismas condiciones de reacción, proporcionó 2,5-difeniloxazol-4-carboxilato de metilo (29), para cuya formación parece lógica la formulación de un mecanismo del tipo:



Cuando se utilizó NaOH acuosa al 40% como base, la reacción de hidrólisis del éster es más rápida que la velocidad de adición del carbeno, siendo aquella la única que se observa.

Se ha intentado también la adición clásica de Doering y Hoffman sobre  $\alpha$ -benzamidocinamato como sustrato, generando el halocarbeno por reacción del  $\text{Cl}_3\text{CH}$  y  $\text{K}^t\text{BuO}$ , no observándose adición.

#### 1.1.2- Adición de haloformo generado por descomposición térmica.

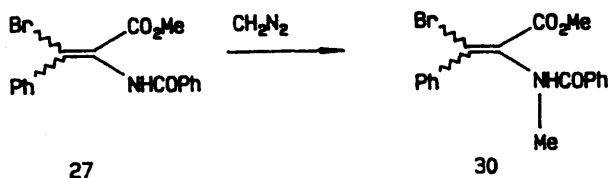
El reactivo de Seyferth y el tricloroacetato sódico se han mostrado útiles en los casos en que fallan los métodos anteriores. Esto nos llevó a probar estos reactivos frente a nuestros sustratos, sin obtener en ningún caso el producto de ciclopropanación.

### 1.2- Adición de carbeno a olefina monohalogenada.

La falta de reactividad de los sustratos anteriores frente a halocarbenos nos indujo a buscar una estrategia diferente; incorporamos el halógeno a la olefina e intentamos la ciclopropanación mediante dos reacciones diferentes: adición de diazometano y adición de un iluro: metiluro de dimetilsulfoxonio. De esta forma, además, se conseguiría la síntesis directa del monohalociclopropano, evitándose la necesidad de reducir el derivado dihalogenado. Como olefina halogenada elegimos 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo<sup>63</sup> (27) que se sintetizó por reacción de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo con bromo en cloroformo.

#### 1.2.1- Adición de diazometano.

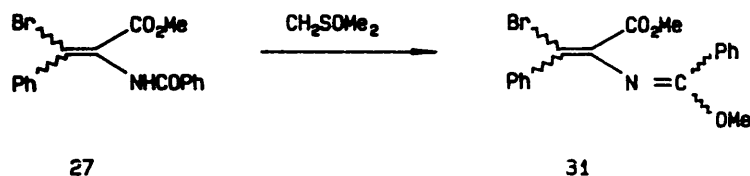
El sustrato halogenado (27) se mostró totalmente inerte frente a la reacción de ciclopropanación, hasta el extremo de observarse la reacción secundaria de inserción en el enlace NH de la amida, obteniéndose 3-bromo-2-(N-metilbenzamido)cinamato de metilo (30) y no producirse adición al doble enlace.



### 1.2.2- Reacción con metiluro de dimetilsulfoxonio.

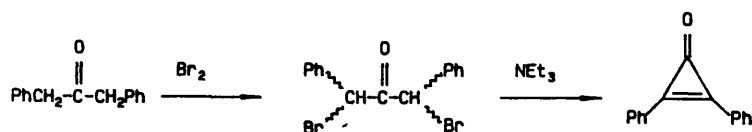
Este reactivo tiene carácter nucleófilo y se ha mostrado muy activo frente a sustratos capaces de experimentar reacciones de adición de Michael.

En nuestro caso tampoco este iluro produjo reacción de adición, obteniéndose el producto de O-metilación, con formación del imino éster 31, con un rendimiento del 25%.



### 2.- Intentos de síntesis vía ciclopropanonas.

Como expusimos anteriormente, esta ruta se basa en la obtención de una ciclopropanona, en nuestro caso difenilciclopropanona (32), sobre la cual se intentaron diversas transformaciones tendentes a obtener el ciclopropanilaminoácido correspondiente. La síntesis de difenilciclopropanona<sup>64</sup> (32) se realiza en dos pasos a partir de 1,3-difenilpropanona. El primer paso es una reacción de bromación para obtener 1,3-dibromo-1,3-difenilpropanona. Este compuesto, por tratamiento con trietilamina, cicla fácilmente a difenilciclopropanona (32). Estas reacciones transcurren con buen rendimiento (60 y 70%) y se pueden aplicar a grandes cantidades de producto, siendo además extensible a otras ciclopropanonas.

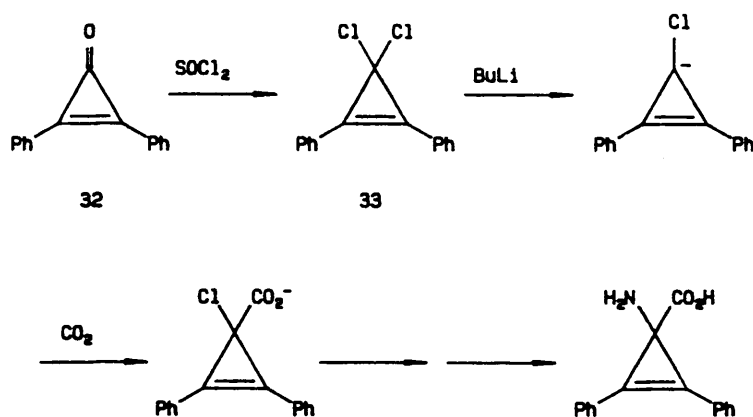


32

Sobre esta cetona se han probado tres tipos de rutas sintéticas diferentes. En todas ellas la transformación del grupo carbonilo en aminoácido o sus precursores sigue un mismo esquema, pero difieren en el orden en que se introducen los sustituyentes. En la primera ruta el grupo carboxílico entraría en primer lugar y a continuación el grupo amino, por sustitución de un átomo de cloro. En las otras dos vías, se sintetiza el producto de adición del grupo amino y a continuación se intenta introducir un grupo ciano por sustitución o adición, según el caso.

#### 2.1- Intentos de síntesis de ácido 1-cloro-2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxílico.

Esta alternativa sintética implica la obtención del derivado 3,3-dicloro-1,2-difenilciclopropeno<sup>65</sup> (33). (Esquema 17). Este compuesto se genera por reacción de difenilciclopropenona con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , a reflujo de diclorometano, siendo fácilmente hidrolizable a la cetona de partida, por lo cual se utiliza inmediatamente en la siguiente reacción, sin proceder a su aislamiento.



ESQUEMA 17

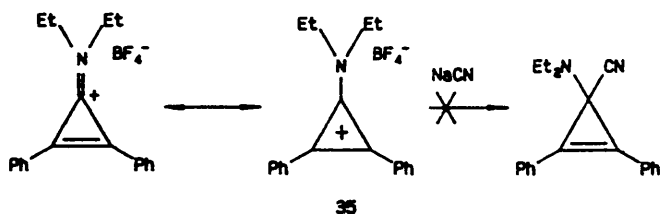
El siguiente paso consistiría en la formación del anión de ciclopropenilio con  $\text{BuLi}$  a  $-100^\circ\text{C}$  y posterior adición de  $\text{CO}_2$ . Esta síntesis está descrita para diclorociclopropanos<sup>66</sup>. Sin embargo, en nuestro caso, la síntesis condujo a una mezcla compleja de productos, cuyo  $^1\text{H}$ -RMN muestra señales correspondientes a grupos butilo, debidas a la adición de la base con apertura del anillo<sup>67</sup>.

La clave de esta síntesis está en la generación de un carbanión en la posición C-3 del anillo y su captación por un electrófilo.

Existen antecedentes de reacción de metalación en el anillo de ciclopropeno, pero siempre en la posición C-1 del anillo<sup>68</sup>, debido a que la metalación en C-3 generaría un sistema antiaromático altamente energético. Esto explica la susceptibilidad del anillo a experimentar reacción de adición.







ESQUEMA 18

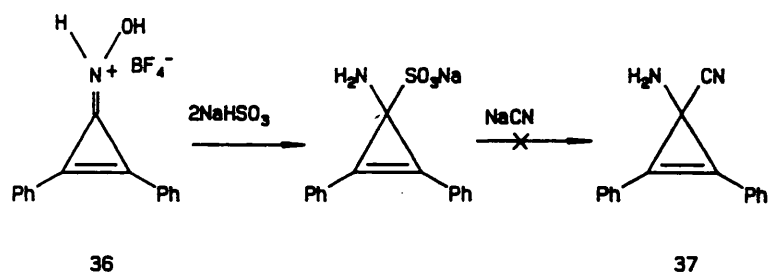
El siguiente paso sería la adición de NaCN a la imina. La adición de NaCN a sales de ciclopropenilio ha sido descrita con éxito<sup>70</sup> al igual que la de nucleófilos a cationes iminociclopropenilio, que puede transcurrir sin apertura del anillo de ciclopropano<sup>71</sup>. En nuestro caso los intentos de introducir un grupo ciano en la molécula fracasaron, ya que, incluso trabajando a muy bajas temperaturas, se produjo una mezcla muy compleja de productos.

### 2.3- Intento de síntesis de 1,2-difenil-3-aminociclopropeno-3-carbonitrilo, vía oximas.

Por último se llevaron a cabo intentos de síntesis de ciclopropenilaminonitrilo<sup>72</sup>(37), según el esquema 19.

La hidroxilamina 36 se generó, como en el caso anterior, a partir de la ciclopropenona, a través del compuesto O-alquilado. El segundo paso consistiría en una adición nucleófila sobre el C-3 del ciclopropeno, seguida de reducción de la hidroxilamina por bisulfito sódico y sustitución del grupo sulfito por cianuro sódico. Los dos pasos claves de esta reacción serían la adición nucleófila y reacción de sustitución sobre el anillo, que deben transcurrir sin apertura. No obstante, como en casos anteriores,

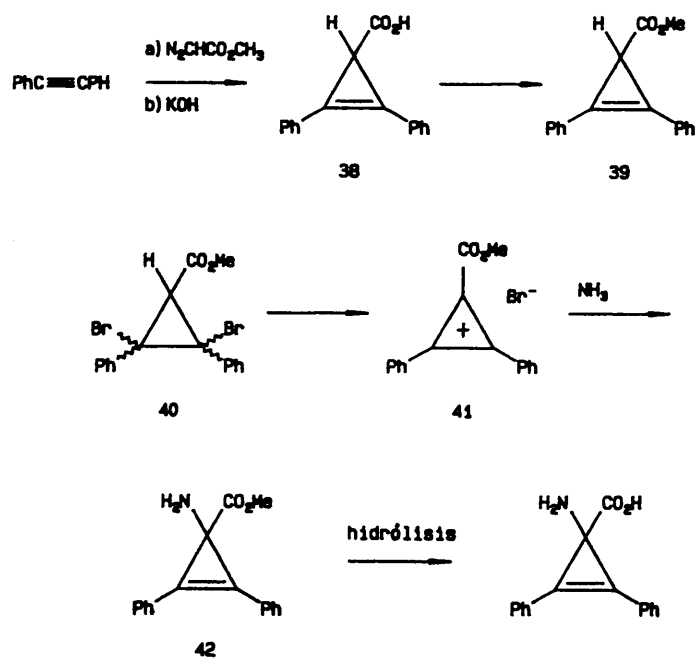
se llegó a una mezcla muy compleja de productos.



ESQUEMA 19

### 3.- Intentos de síntesis vía catión ciclopropenilio.

La síntesis de ciclopropenilaminoácidos, vía sales de ciclopropenilio, se intentó en base a unos trabajos de Domin y col<sup>17</sup>. Nuestra idea era completar la ruta sintética propuesta en el esquema 20 y ver la posibilidad de extender esta síntesis a otros ciclopropenos carentes de grupos fenilos.



ESQUEMA 20

Esta ruta presenta dos puntos clave: adición de amoníaco o amina a la sal de ciclopropenilio 41, que debe proceder sin apertura del anillo y de forma regioselectiva, con entrada del grupo  $\text{NR}_2$  en el carbono que porta el grupo éster, y la última reacción, que implica la hidrólisis de un sustrato altamente reactivo, como es el compuesto 42.

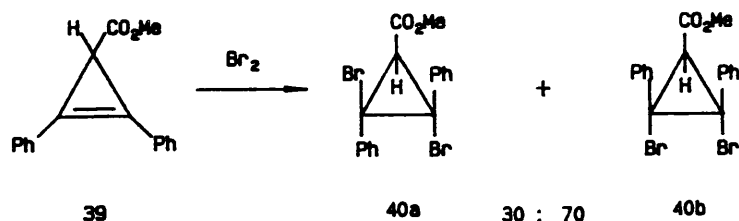
La formación de la sal de ciclopropenilio exige la síntesis previa del derivado bromado, ya que su síntesis a partir del derivado ácido o éster transcurre con salida del grupo carboxílico o carboxilato, respectivamente. Es, pues, necesario recurrir al compuesto bromado, que presenta buenos grupos salientes.

### 3.1- Adición de diazoacetato de metilo a difenilacetileno.

La reacción de difenilacetileno con diazoacetato de metilo se realizó según el método propuesto por Breslow<sup>73</sup>, por calefacción a 120°C y con cobre como catalizador, lo que conduce a una mezcla compleja de derivados, procedentes en su mayoría del diazocompuesto. No obstante, se pudo aislar ciclopropenil ester por cromatografía en gel de sílice; sin embargo, este aislamiento resulta complicado, por lo cual se procedió a la hidrólisis del ester sobre el bruto de reacción, separándose el ácido buscado (38) como sal sódica. (Esquema 20). Esta última modificación no produce descenso en el rendimiento global que, de todas formas, es bajo (25%), aunque se recupera casi totalmente el sustrato que no ha reaccionado. Nosotros intentamos mejorar este rendimiento, utilizando acetato de paladio como catalizador y trabajando a diferentes temperaturas, sin conseguirlo.

La esterificación del ácido ciclopropénico (38), se consiguió por adición de diazometano, de forma instantánea y con rendimientos prácticamente cuantitativos. La adición de bromo al éster obtenido (39), en tetracloruro de carbono bajo una lámpara

de luz visible, nos permitió obtener buenos rendimientos del producto de adición (40), como una mezcla de isómeros resultantes de la adición cis y trans en una relación 70:30.



El siguiente paso de síntesis no exige su separación, ya que ambos isómeros conducen al mismo intermedio. Sin embargo, se separaron por cristalización fraccionada para proceder a su identificación, que se realizó por comparación con los compuestos descritos en la literatura<sup>17a</sup>.

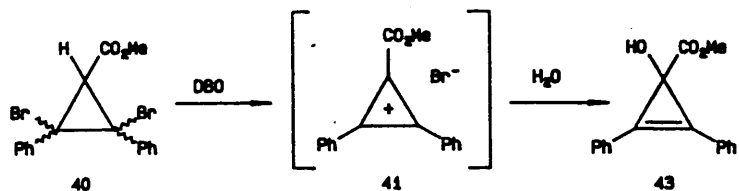
Esta adición transcurre por vía radicalar, aunque es posible llevar a cabo la reacción a través de intermedios carbocatiónicos. No obstante, estudios de la reacción de cloración<sup>74</sup> sobre el mismo sustrato muestran que los mejores resultados se consiguen a través de la primera vía, debido a la mayor estabilidad del radical ciclopropílico frente a su equivalente cationico.

### 3.2- Reacción de 2,3-dibromociclopropanocarboxilato de metilo con aminas y amoníaco.

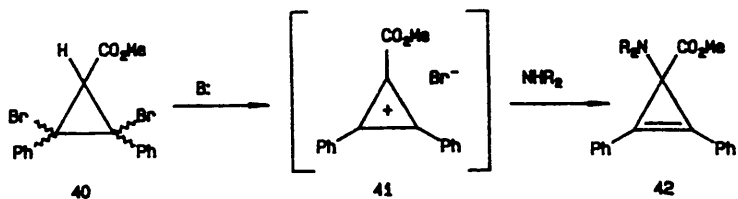
La reacción de 2,3-dibromociclopropanocarboxilato de metilo (40) con aminas implica la formación previa de un catión ciclopropenilio capaz de reaccionar con nucleófilos.

Downin et al.<sup>17a</sup> publicaron la formación de bromuro de 2,3-difenil-1-metoxycarbonilciclopropenilio (41), por reacción del

derivado bromado con [2,2,2]-diazabicciclooctano. Cuando intentamos esta reacción nos fue imposible aislar la sal de ciclopropenilio, obteniéndose el producto de hidrólisis: 2,3-difenil-1-hidroxiciclopropenocarboxilato de metilo (43).



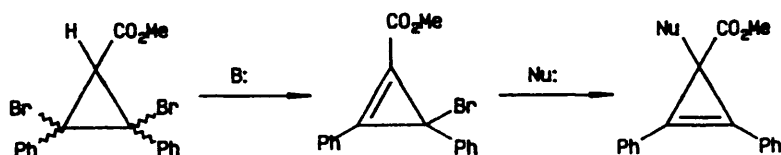
Ante esto, intentamos la reacción en un único paso, poniendo la amina en el medio, de forma que reaccionara in situ con el carbocatión, a medida que éste se iba generando, obteniéndose el producto buscado (42) con rendimientos muy bajos. Debido a esto llevamos a cabo la reacción en ausencia de [2,2,2]-diazabicciclooctano, usando dietilamina como base y nucleófilo. De esta forma, mejoraron grandemente los rendimientos.



La reacción de adición transcurre exclusivamente sobre el carbono que sustenta el grupo carboxilato, no observándose

adición en otra posición. Esta regioselectividad se puede explicar por la mayor estabilidad que proporciona la conjugación de los dos grupos fenilo con el doble enlace, en el producto final.

También es posible que la reacción transcurra por un mecanismo diferente, que no implicaría la síntesis de un carbocatión, sino reacciones sucesivas de eliminación y adición. En cualquier caso, la regioselectividad se explicaría en función de la estabilidad del producto final.



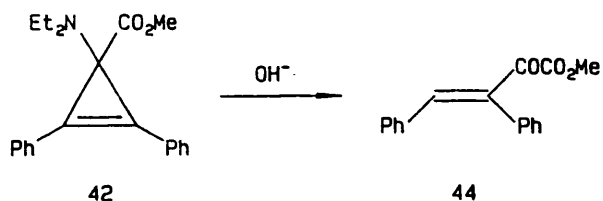
40

Esta reacción se pudo extender a otras aminas, por ejemplo anilina, con buenos resultados, pero no cuando se utilizó amoníaco como reactivo.

### 3.3- Ensayos de hidrólisis de 2,3-difenil-1-dietilamino-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.

Todos los intentos de hidrólisis se llevaron a cabo en condiciones muy suaves, pero en ningún caso conseguimos obtener el producto buscado. La hidrólisis ácida condujo a una mezcla compleja de productos, a través del derivado de apertura. La hidrólisis básica permitió aislar un compuesto que se identificó en base a sus espectros como el ácido 3,4-difenil-2-oxobutírico (44).





Durante el transcurso de nuestro trabajo, aparecieron dos síntesis de ciclopropenilderivados. La primera, debida a Wheeler y Ray<sup>18</sup> consiguió la síntesis de ácido 1-amino-2-ciclopropeno-carboxílico, el compuesto más sencillo de la serie y representa la primera síntesis total de un  $\alpha,\beta$ -ciclopropenilaminoácido; sin embargo no es aplicable a otros compuestos de la serie ya que, como los propios autores indican, la presencia de un grupo alquilo en el anillo imposibilita el último paso de síntesis, por ataque electrófilo del ácido al anillo de ciclopropano.

En nuestro caso, la presencia de dos grupos fenilo estabiliza en mayor medida el carbocatión intermedio, favoreciendo la inestabilidad del anillo.

La segunda, desarrollada por Schöllkopf<sup>19</sup>, iba dirigida a la síntesis enantioselectiva de este tipo de compuestos. Esta síntesis transcurre con un exceso enantiomérico superior al 95%, pudiendo obtenerse el ciclopropenilaminoéster R o S, según la configuración absoluta del aminoácido valina, usado como auxiliar quiral. En este ejemplo no se libera el grupo ácido, que se encuentra en forma de éster.

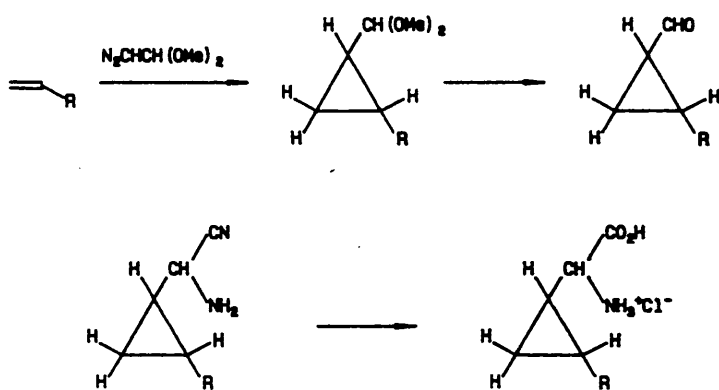
Debido a ello, no continuamos con nuestros esfuerzos encaminados a la síntesis de ciclopropenilaminoácidos.

#### SINTESIS DE $\beta,\gamma$ -CICLOPROPILAMINOACIDOS.

De las posibles vías de síntesis de  $\beta,\gamma$ -ciclopropilaminoácidos, nos pareció que la más general, directa y sencilla consistía en preparar formilciclopropanos y llevar a cabo una reacción de Strecker sobre éstos.

La mayoría de los métodos descritos para sintetizar formilciclopropanos están limitados a cierto número de ejemplos<sup>77</sup> o bien son métodos indirectos<sup>78</sup>, que implican transformaciones sobre ciclopropanos sustituidos, obtenidos previamente. En un plano similar se encuentra la síntesis desarrollada por Yamamoto<sup>79</sup>, en la cual el grupo aldehído se incorpora a la olefina, y la ciclopropanación de ésta se consigue por adición del reactivo de Simmons-Smith.

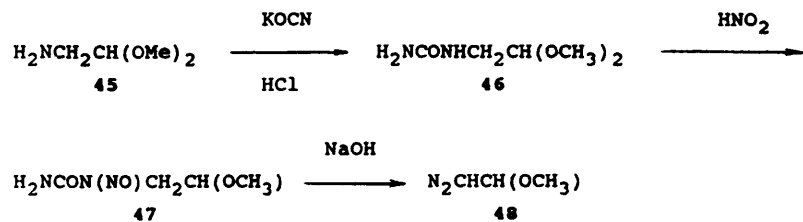
El método en apariencia más general, aunque muy poco desarrollado, consistiría en una adición directa de diazoacetaldehído, convenientemente protegido, sobre olefinas. Así pues, abordamos la síntesis de  $\beta,\gamma$ -ciclopropilaminoácidos según se muestra en el esquema 21. El primer paso de esta síntesis consiste en la reacción de una olefina con 2,2-dimetoxidiazoetano. Este derivado se ha mostrado altamente activo<sup>76</sup>, con una reactividad similar a los diazoalcanos y muy superior a su equivalente carbonílico. Los siguientes pasos de síntesis implican la transformación de un grupo carbonílico en aminoácido por formación previa del aminonitrilo. De los resultados obtenidos damos cuenta en los apartados siguientes.



ESQUEMA 21

1.- Síntesis de 2,2-dimetoxidiacetano (46).

La preparación de este compuesto se realizó en tres pasos, a partir de 1-amino-2,2-dimetoxietano (45), según el método desarrollado por Kirmse y Buschhoff<sup>80</sup> para su homólogo dietílico.



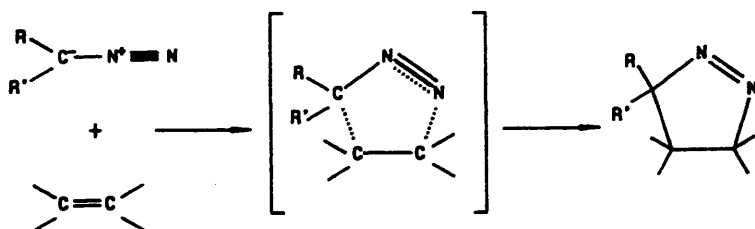
El primer paso implica la reacción de la amina con cianato potásico<sup>81</sup> para obtener 2,2-dimetoxietilurea (46), que los autores nitrosan con  $N_2O_4$ . Nosotros realizamos la reacción con ácido nitroso, generado a partir de nitrito sódico y ácido fórmico, con rendimientos ligeramente superiores. Esta reacción se intentó también con nitrito de isopentilo como agente nitrosante; sin embargo los rendimientos obtenidos fueron peores.

El último paso consiste en la descomposición de la nitroso urea (47), en medio básico, para generar el diazoderivado (48), siendo el rendimiento global del 40%. Este derivado se utilizó sin purificar en las siguientes reacciones.

## 2.- Adición de 2,2-dimetoxidiazooetano a olefinas.

La reacción de diazoderivados y olefinas transcurre a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, con formación de 1-pirazolina. Esta reacción está caracterizada por la retención de la estereoquímica del alqueno en el cicloadducto y una alta entropía. En general, la velocidad de reacción es insensible al disolvente utilizado.

En principio, sería posible formular el mecanismo de esta reacción por pasos, vía dipolar o dirradical; sin embargo todos los estudios<sup>112</sup> demuestran que se trata de una cicloadición ( $\pi^4s + \pi^2s$ ).

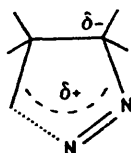


El siguiente paso de síntesis consiste en la descomposición de la 1-pirazolina para dar el ciclopropano. Esta descomposición se realiza generalmente por vía térmica o fotolítica, aunque se puede obtener también con sales de CeIV, por un mecanismo radical.



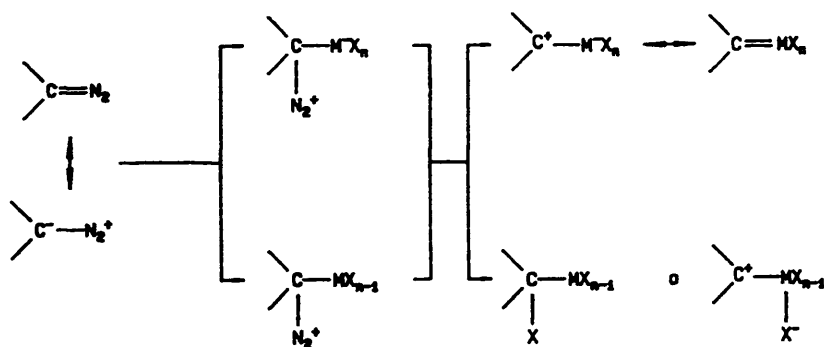
La estereoquímica de la descomposición de pirazolinas puede variar de acuerdo con el sustrato y con las condiciones de reacción. En general predomina la retención de la configuración, aunque en algunos casos se observa inversión e incluso carencia de estereoselectividad. La descomposición de pirazolinas<sup>82</sup> para dar ciclopropanos podría seguir dos caminos diferentes: uno que implicaría un estado de transición dipolar y otro a través de intermedios radicales. El primero sería preferido cuando el anillo tuviera sustituyentes capaces de estabilizar la carga; y el segundo con pirazolinas no sustituidas, o con sustituyentes alquilo, y cuando la descomposición se llevara a cabo por vía fotolítica.

Sin embargo diversos factores, entre ellos la conservación de la estereoquímica en los ciclopropanos, apuntan a un estado de transición polarizado, en el cual el enlace N(2)-C(3) no se rompe totalmente, antes de unirse C(3) y C(5)<sup>88</sup>.



No obstante, no se ha postulado un mecanismo general para la descomposición de pirazolinas, que depende de la naturaleza del sustrato y de las condiciones de reacción.

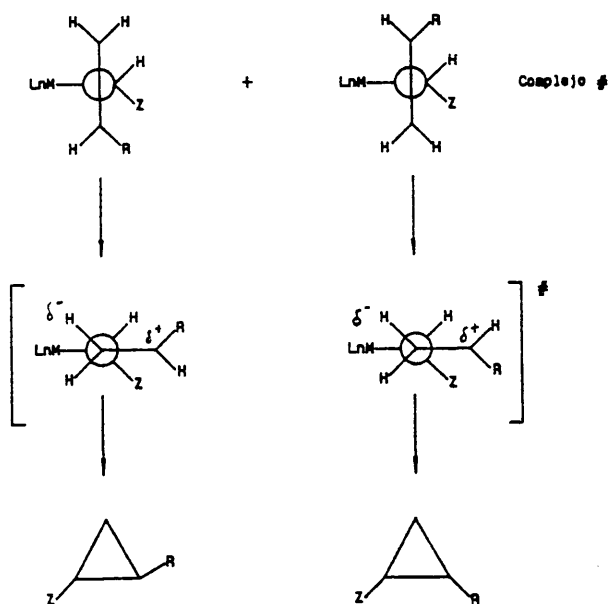
En presencia de un catalizador<sup>83</sup>, que puede ser un metal, una sal metálica o un complejo de un metal de transición, el mecanismo de la reacción de adición de un diazo compuesto a olefina es distinto (Esquema 22).



ESQUEMA 22

El catalizador descompone el diazo derivado, dando origen a un producto intermedio, y es éste el que reacciona con la olefina, formando en un único paso el anillo de ciclopropano. La naturaleza del producto de descomposición de diazoalcano no está clara: la interacción entre el catalizador y el diazocompuesto parece iniciarse por un ataque electrófilo del metal al carbono del diazo derivado, con pérdida de nitrógeno, dando un complejo metalcarbeno o el producto de inserción de carbeno en un enlace metal-ligando, o bien su equivalente iónico.

Independientemente de la estructura de este producto, el mecanismo de ciclopropanación es bastante similar en todos los casos, y en él está implicado un carbeno metálico. (Esquema 23).



ESQUEMA 23

La interacción inicial entre este carbeno y la olefina origina un complejo  $\pi$ , cuya estereoquímica depende de la naturaleza del sustituyente del diazoalcano. Para una olefina monosustituída los dos estados menos impedidos son I y II. Por razones estéricas, la estructura II está favorecida. Sin embargo, cuando  $Z=\text{COR}$ , la interacción entre el par de electrones solitarios del oxígeno y la incipiente carga positiva sobre el alqueno dirigen la reacción hacia el isómero trans. Esta estereoquímica se verá confirmada en nuestros sustratos.

A continuación se exponen los resultados obtenidos en la adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a diferentes sustratos, tanto vía pirazolininas como por ciclopropanación directa en presencia de un catalizador.

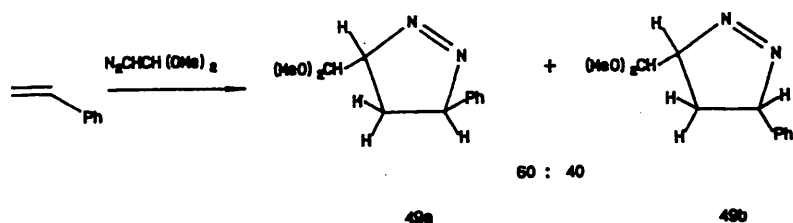
#### 2.1.- Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a estireno.

Como expusimos anteriormente, la reacción de ciclopropanación por reacción de estireno con diazoderivado, en ausencia de catalizador, transcurre en dos pasos. El primero consiste en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, con formación de las correspondientes 1-pirazolininas, que pudieron ser aisladas. El siguiente paso implica la descomposición fotolítica de dichas pirazolininas a sus equivalentes ciclopropánicos. Ambas reacciones se detallan a continuación.

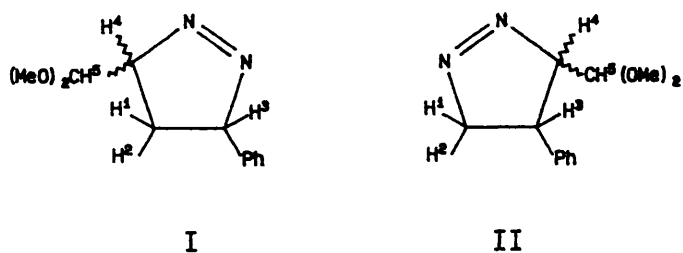
##### 2.1.1.- Síntesis de 3-dimetoximetil-5-fenil-1-pirazolininas (49).

La reacción de adición de diazoderivado a estireno se realizó en ausencia de disolvente (la presencia de éste aumenta el tiempo de reacción) y transcurrió con buenos rendimientos, para dar una mezcla de los diastereoisómeros trans (49a) y cis (49b) de 3-dimetoximetil-5-fenil-1-pirazolina, en una proporción 60:40, determinada por  $^1\text{H-RMN}$ , según la relación de intensidades de las señales de los protones acetálicos.

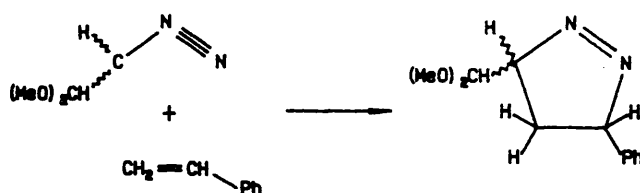




La orientación de la cicloadición es siempre la misma, obteniéndose únicamente las pirazolinas del tipo I, cuyas estructuras se confirmaron por  $^1H$ -RMN, como veremos posteriormente.

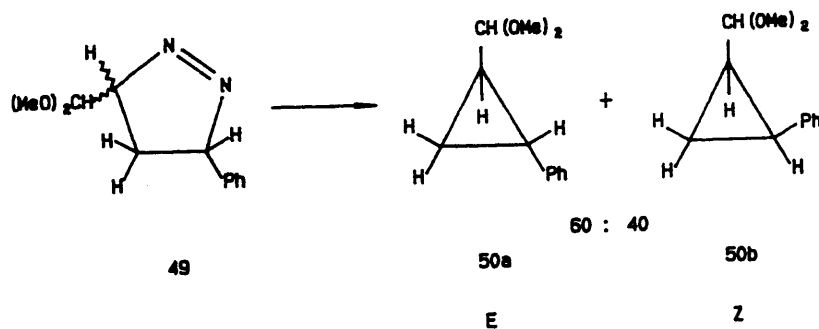


Esta orientación<sup>104</sup> se podría explicar por un efecto electrónico, dada la naturaleza del diazo derivado, cuyo centro más nucleófilo, el carbono, tiende a reaccionar con el átomo más electrófilo del dipolarófilo.



### 2.1.2.- Síntesis de 1-dimetoximetil-2-fenilciclopropanos.

La fotólisis de la mezcla de las pirazolinas 49 con luz ultravioleta condujo, con un rendimiento global del 65% a partir de estireno, a una mezcla 60:40 de los isómeros E (50a) y Z (50b) del compuesto 1-dimetoximetil-2-fenilciclopropano, que se separaron por cromatografía en gel de sílice.



La relación de diastereoisómeros se determinó por  $^1\text{H-NMR}$ , en el bruto de reacción, según la relación de integrales de las

señales correspondientes al H-acetálico en ambos compuestos.

La síntesis de estos ciclopropil derivados se intentó también por ciclopropanación directa de la olefina con el diazo derivado, en presencia de  $(\text{AcO})_2\text{Pd}$  como catalizador. Esta síntesis transcurrió con un rendimiento muy bajo, que quizá se podría mejorar aumentando la proporción de 2,2-dimetoxidiazoetano a 10:1, lo que presenta el inconveniente de que es necesario disponer de grandes cantidades de diazoderivado. La síntesis del ciclopropil derivado en estas condiciones conduce a una mezcla 75:25 de los isómeros E y Z respectivamente. La preferencia por el isómero E (50a) se explica atendiendo al mecanismo de reacción. Como indicamos anteriormente (ver pag 51), por razones stereoelectrónicas, la disposición preferida es la que se muestra en la figura 1.

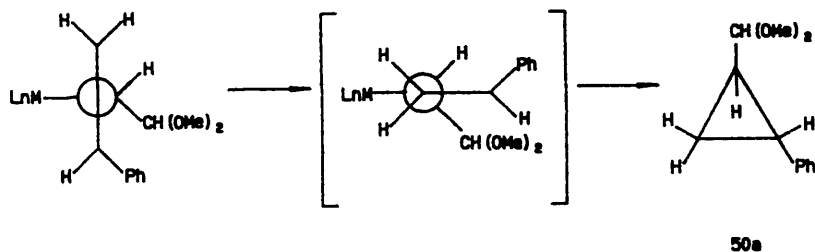


Figura 1

De esta forma, existe una interacción entre el par de electrones solitarios de los átomos de oxígeno del diazoalcano y la carga positiva que se crea en la olefina. Esta disposición preferida conduce al isómero E.

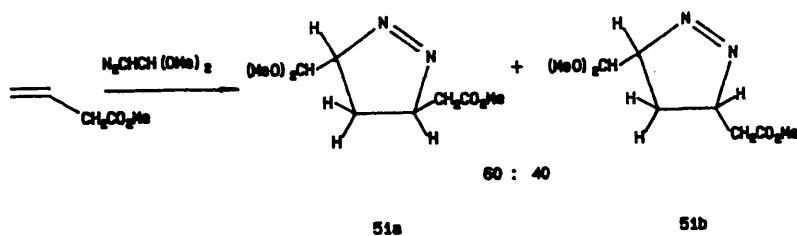
## 2.2- Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a vinil acetato de metilo.

Esta reacción de adición tiene un interés especial, ya que proporcionaría una vía de síntesis para (2-carboximetilciclopropil)glicina, que es un compuesto natural (Ver esquema 1).

Al igual que en el ejemplo anterior, la reacción de ciclopropanación transcurre con formación previa de las correspondientes pirazolinas.

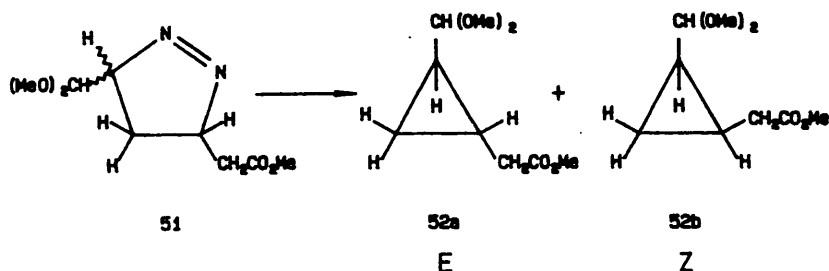
### 2.2.1- Síntesis de 5-dimetoximetil-1-pirazolín-3-acetatos de metilo.

La adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a vinil acetato de metilo transcurrió de forma regioselectiva, con igual orientación que la adición del mismo derivado a estireno, proporcionando una mezcla trans (51a) y cis (51b) del compuesto 5-dimetoximetil-1-pirazolín-3-acetato de metilo, en una relación 60:40. Esta proporción se determinó por  $^1\text{H}$ -RMN sobre el protón acetálico.



### 2.2.2- Síntesis de (2-dimetoximetilciclopropil)acetatos de metilo.

La fotólisis de la mezcla de las correspondientes pirazolinas, en las condiciones habituales, condujo a los (E)- y (Z)-(2-dimetoximetilciclopropil)acetatos de metilo (52), en la misma proporción 60:40. Estos acetales no pudieron separarse, aunque los aldehídos obtenidos sí pudieron ser aislados en el siguiente paso de reacción.

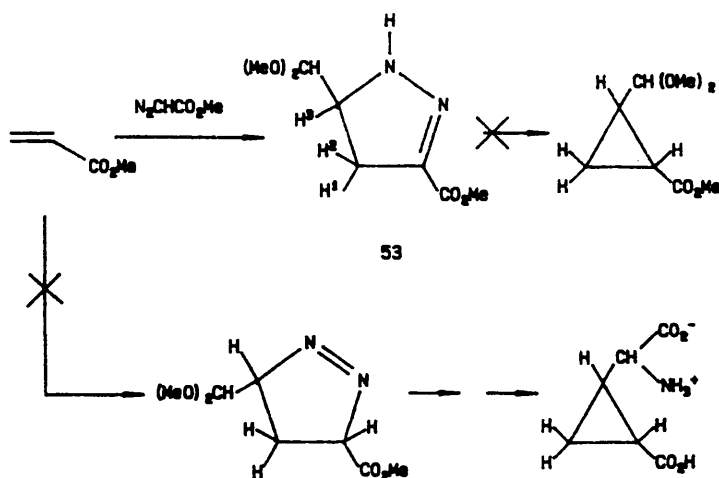


### 2.3.- Adición de 2,2-dimetoxietano a acrilato de metilo.

Existen trabajos previos<sup>84</sup> que describen que la adición del diazoderivado a olefinas, con grupos electroattractores en  $\alpha$ , conduce a 2-pirazolinas, por desplazamiento de un protón del C-3 al N-1.

La descomposición térmica o fotolítica de este tipo de pirazolinas, en general, no permite obtener los ciclopropanos.

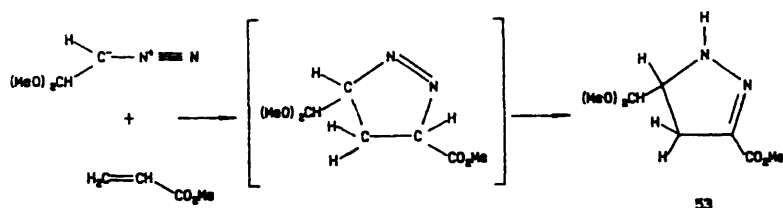
No obstante, nosotros estábamos interesados en esta adición, ya que proporcionaría una vía de síntesis sencilla al compuesto natural (2-carboxilciclopropil)glicina. (Esquema 24).



ESQUEMA 24

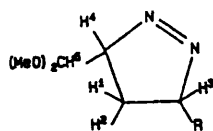
La reacción se realizó en unas condiciones diferentes, intentando que variara el mecanismo de la adición.

Como explicamos anteriormente, en presencia de un catalizador la reacción de adición de diazoderivados a olefinas no transcurre como una cicloadición 1,3-dipolar vía pirazolinas, sino por ciclopropanación directa, previa generación del carbeno. Nosotros introdujimos en el medio de reacción acetato de paladio y, contrariamente a lo esperado, la reacción condujo a 5-dimetoximetil-3-pirazolin-carboxilato de metilo (53), siendo la orientación de la cicloadición la misma que en los ejemplos anteriores, que se explicaría igualmente por la adición del carbono del diazoalcano al carbono más electrófilo de la olefina.

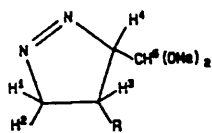


2.4-  $^1\text{H}$ -RMN e IR de las 1- y 2-pirazolininas resultantes de la adición de diazo-2,2-dimetoxietano a estireno, vinilacetato de metilo y acrilato de metilo.

Tanto las pirazolininas derivadas de la adición a estireno como los productos de adición a vinilacetato muestran dos grupos de señales a campo alto en el intervalo  $\delta=1.15$  a  $\delta=1.95$ , que corresponden a los protones de la pirazolinina menos desapantallados  $\text{H}^1$  y  $\text{H}^2$ . A campo más bajo, entre  $\delta=4.83$  y  $\delta=5.58$ , aparecen los protones  $\text{H}^3$  y  $\text{H}^4$ , desapantallados por el grupo  $\text{N}=\text{N}$ . Estos valores están de acuerdo con una estructura del tipo I.



I

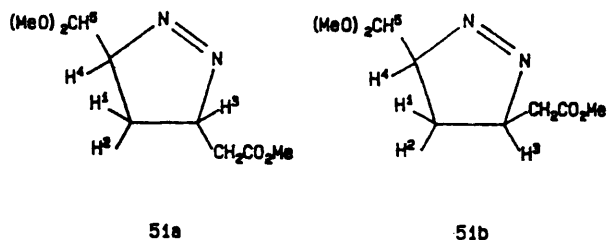


II

$\text{R} = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$

Una estructura del tipo II implicaría la existencia de 3 protones a campo bajo  $H^1$ ,  $H^2$  y  $H^4$  y un único protón a campo alto,  $H^3$ , lo cual no es compatible con lo observado en el espectro.

En todas la pirazolinas, los grupos metoxilo aparecen como singletes diferenciados, lo cual parece sugerir una conformación preferida sobre el carbono acetálico.

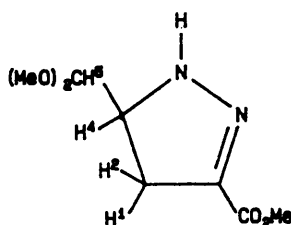


Las pirazolinas resultantes de la adición del diazo derivado a vinilacetato de metilo muestran, además, las señales correspondientes a los protones metilénicos exocíclicos, que son diastereotópicos. Dada la complejidad del espectro, debida a la mezcla irresoluble de 51a y 51b, no fue posible analizarlo totalmente. Las constantes de acoplamiento  $J_{4,5}$  son muy similares en los dos ( $J_{4,5} = 3.7$  y  $4.0$  Hz), así como las constantes del protón  $H^3$  con los protones metilénicos. No obstante, los aldehidos resultantes de la fotólisis y posterior hidrólisis de los acetales fueron analizados y asignados (Ver compuestos 55a y b, tabla 1a).

En el IR de estas pirazolinas sólo aparece una banda característica a  $\nu = 1750 \text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la vibración de tensión del grupo  $C=O$ .



Una estructura diferente presenta el 5-dimetoximetil-2-pirazolin-3-carboxilato de metilo (53). En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observa, en comparación con el del compuesto (51), la desaparición de un protón, correspondiente al anillo de pirazolina. Los protones más apantallados en la 1-pirazolina, aparecen a campos más bajos,  $\delta=2.85$  y  $\delta=3.01$ , como corresponde a su posición alílica.



53

Asimismo, el protón acetálico aparece algo menos apantallado,  $\delta=4.18$ , al igual que el protón  $\text{H}^4$   $\delta=4.02$  debido a su unión a un grupo N-H en lugar de N=N. Se observa, además, la presencia de una señal ancha correspondiente al N-H.

Su espectro IR también está de acuerdo con esta estructura. La banda  $\nu_{\text{N-H}}$  aparece a  $3340\text{ cm}^{-1}$ . También aparecen dos bandas, correspondientes al grupo carbonilo a  $1700\text{ cm}^{-1}$  y al doble enlace C=N a  $1570\text{ cm}^{-1}$ .

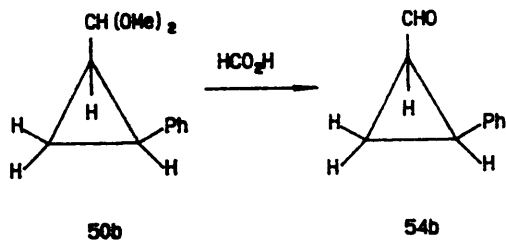
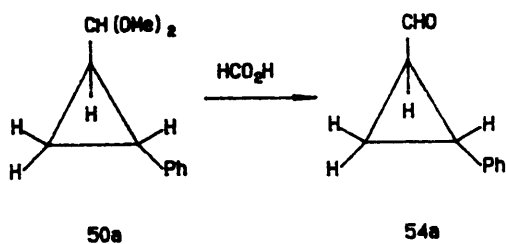
Los estudios de  $^1\text{H}$ -RMN e IR de los ciclopropanos obtenidos por fotólisis de las 1-pirazolininas aparecen al final de este capítulo, junto al estudio de los aldehídos, aminonitrilos y aminoácidos derivados de dichos ciclopropanos.

### 3- Hidrólisis del grupo acetal a aldehído.

El siguiente paso de síntesis consiste en la hidrólisis del grupo acetal, que permite liberar la función carbonilo. Esta reacción se realizó con ácido fórmico y transcurrió con rendimientos prácticamente cuantitativos.

#### 3.1- Síntesis de 2-fenil-ciclopropanocarbaldéhdos.

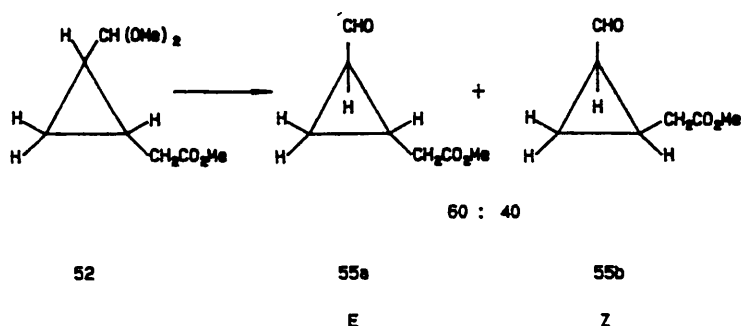
La hidrólisis de los acetales (E)- (50a) y (Z)- (50b) de 1-dimetoximetil-2-fenilciclopropano, previamente separados, condujo a los correspondientes aldehdos (54a) y (54b).



Ambos diastereoisómeros mostraron diferente comportamiento: el isómero Z exigió condiciones de reacción más suaves y, en consecuencia, tiempos de reacción más largos, ya que en caso contrario se producían reacciones secundarias.

### 3.2- Síntesis de (2-formilciclopropil)acetatos de metilo.

La hidrólisis de la mezcla de los ciclopropil acetales (52) se realizó igualmente con ácido fórmico, proporcionando los dos aldehídos diastereoméricos (55) que ya pudieron ser separados por cromatografía en gel de sílice.



### 4- Síntesis de $\alpha$ -aminonitrilos ciclopropánicos.

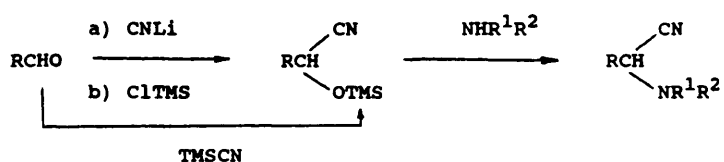
Los aminonitrilos se pueden obtener mediante la síntesis de Strecker, por reacción, en un único paso, de aldehído o cetona con cianuro sódico o potásico y una sal de amonio, generalmente cloruro amónico. La reacción también se puede llevar a cabo con amoniaco y ácido cianhídrico o con cianuro amónico. En lugar de  $\text{NH}_4^+$  se puede usar una sal de una amina primaria o secundaria.

El principal problema que presenta la reacción de Strecker es que la formación de la cianhidrina es una reacción reversible, por lo que los rendimientos que se obtienen de aminoácidos son muy variables. Por esta razón, han ido apareciendo en la literatura diversas modificaciones que intentan obviar los inconvenientes de la reacción primitiva. La mayoría de dichas modificaciones llevan a cabo la reacción por pasos, introduciendo los grupos amino y ciano en dos etapas, y se diferencian en el

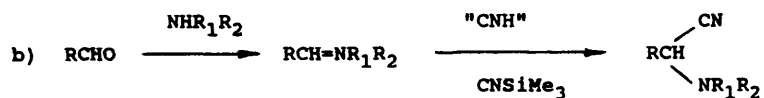
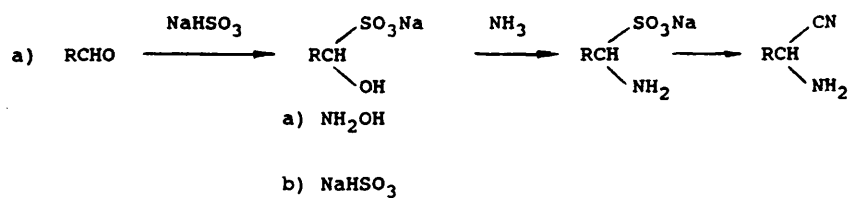
orden en que se introducen esos grupos y en los reactivos empleados para ello.

A continuación se exponen algunas de estas modificaciones:

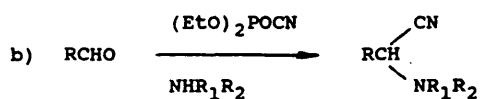
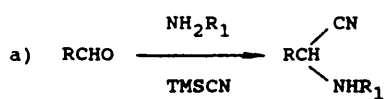
- La fijación de la cianhidrina implica la formación de uno de sus derivados y su posterior reacción con amina<sup>86,87</sup>.



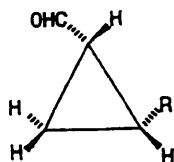
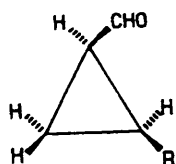
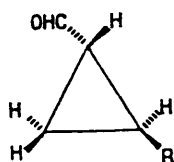
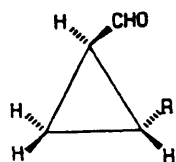
- Reacción del grupo carbonilo con amina para dar una imina o un amino derivado, que fija un grupo ciano, por adición o sustitución, para dar el aminonitrilo correspondiente<sup>81,91</sup>.



- Introducción directa del grupo ciano, por adición de cianuro de trimetilsililo o cianuro de dietilfosfonato<sup>92-93</sup>.



Por otra parte, la reacción de Strecker se puede modificar, haciéndola enantioselectiva, por introducción de una amina quiral<sup>93</sup>. En nuestro caso esta reacción permitiría además obtener la resolución de los isómeros debidos a la enantiomería del anillo de ciclopropano, que presenta una quiralidad intrínseca, independiente de las propiedades ópticas de los sustituyentes.



En los fenil derivados, los isómeros Z son mezcla de dos enantiómeros, RS y SR, y los isómeros E, de los enantiómeros RR y SS. La introducción de un nuevo centro quiral transformaría los enantiómeros en diastereoisómeros, que podrían, en principio, ser separados por procedimientos físicos clásicos.

#### 4.1- Síntesis de $\alpha$ -aminonitrilos derivados de 2-fenilciclopropanocarbaldehído.

Sobre este compuesto, 2-fenilciclopropanocarbaldehído, se llevó a cabo una síntesis no quiral de aminonitrilos que permitió obtener (2-fenilciclopropil)aminoacetoniitrilo y una síntesis asimétrica que condujo a 2-(2-fenilciclopropil)-2-(R)-feniletilaminoacetoniitrilo.

##### 4.1.1- Síntesis de [(E) y (Z)-2-fenilciclopropil]aminoacetoni- trilos (56 y 57).

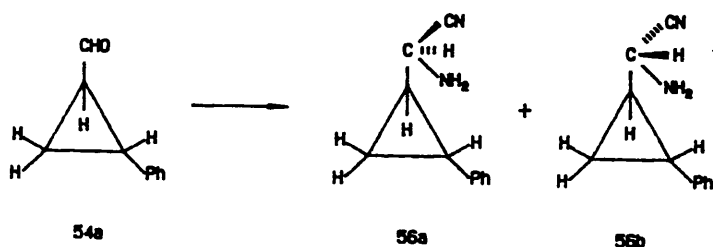
La obtención de estos aminonitrilos a partir de los derivados aldehídicos (E) y (Z)-2-fenilciclopropanocarbaldehídos se intentó por tres vías diferentes. La primera de ellas es una síntesis clásica de Strecker, las otras dos implican modificaciones de esta reacción, destinadas a mejorar los rendimientos obtenidos por la primera vía.

##### a) Síntesis de Strecker.

La reacción del isómero E de 2-fenilciclopropano carbaldehído (54a) con  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NaCN}/\text{NH}_4\text{Cl}$  condujo a una mezcla 50:50 de dos diastereoisómeros del aminonitrilo 56 con un rendimiento global del 60%. Estos isómeros se separaron por cromatografía en gel del sílice y se purificaron por cristalización de sus correspondientes hidroccloruros.

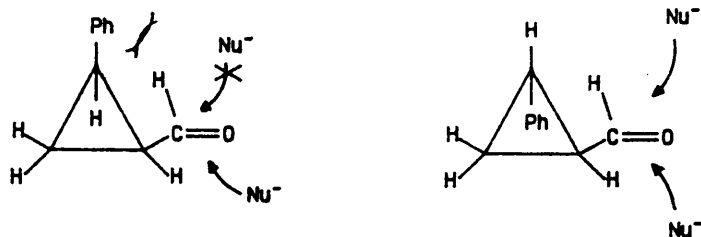
Cuando esta reacción se llevó a cabo sobre el diastereoisómero (Z)-2-fenilciclopropanocabaldehído (54b), condu-

jo a un único diastereoisómero del aminonitrilo 57.



Este comportamiento se podría explicar por la proximidad espacial entre los grupos Ph y CHO, que no se da en el isómero E, como se manifiesta en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos compuestos.

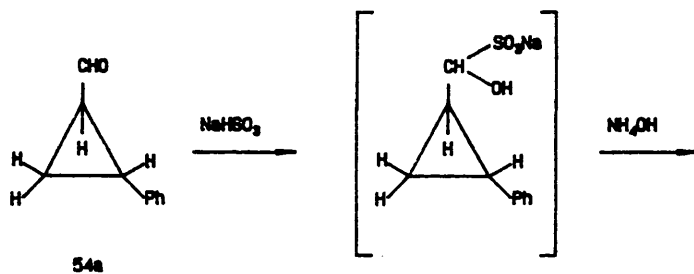
La reacción de Strecker implica en primer lugar una adición nucleófila sobre el grupo aldehído. La proximidad entre los grupos CHO y Ph podría condicionar la entrada de este nucleófilo por la cara opuesta, dirigiendo la reacción hacia un único derivado, mezcla de dos enantiómeros.



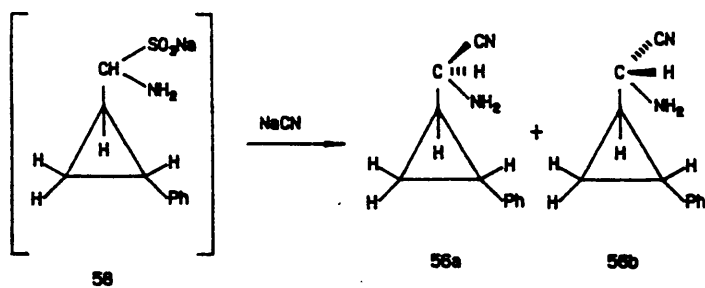
b) Reacción de un amino derivado de 2-fenilciclopropano carbaldehído (58) con NaCN.

La síntesis de Strecker se modificó, introduciendo los grupos amino y ciano en etapas sucesivas, según se muestra en el esquema 25.

Como puede observarse, el primer paso de síntesis implica una reacción de adición bisulfítica sobre el aldehído, seguida de una reacción de sustitución con amoníaco. A continuación, sobre el derivado aminico se añadió cianuro sódico, obteniéndose los aminonitrilos 56 a y b sin necesidad de aislar ninguna de las especies intermedias.







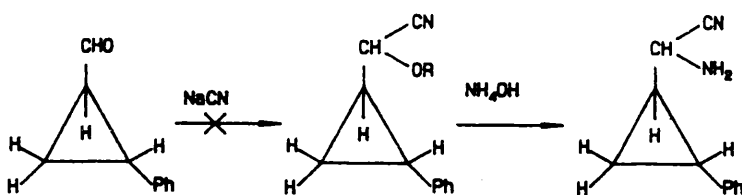
ESQUEMA 25

Esta reacción se llevó a cabo sobre ambos isómeros E y Z de 2-fenilciclopropanocarbaldéhid, obteniéndose resultados similares a los obtenidos por la vía anterior, pero exigió tiempos de reacción mayores.

c) Reacción de la cianhidrina derivada de 2-fenilciclopropanocarbaldéhid e hidróxido amónico.

Esta síntesis, al igual que la anterior, también transcurre por etapas, pero se invierte el orden en que se adicionan los reactivos.

El primer paso consiste en la obtención de una cianhidrina que, por reacción posterior, conduciría al amino nitrilo. Esta cianhidrina se intentó sobre el isómero (E)-2-fenilciclopropanocarbaldéhid por dos vías diferentes: la primera se realizó en condiciones de transferencia de fase, no observándose por CCF evolución del aldehído de partida. En el segundo caso se intentó la adición de NaCN en presencia de cloruro de trimetilsililo, con la idea de atrapar la cianhidrina como derivado O-sililado. En este caso tampoco se observó reacción.



R = H

R = TMS

#### 4.1.2- Síntesis de 2-(2-fenilciclopropil)-2-(R)-1-feniletilamino-acetonitrilo.

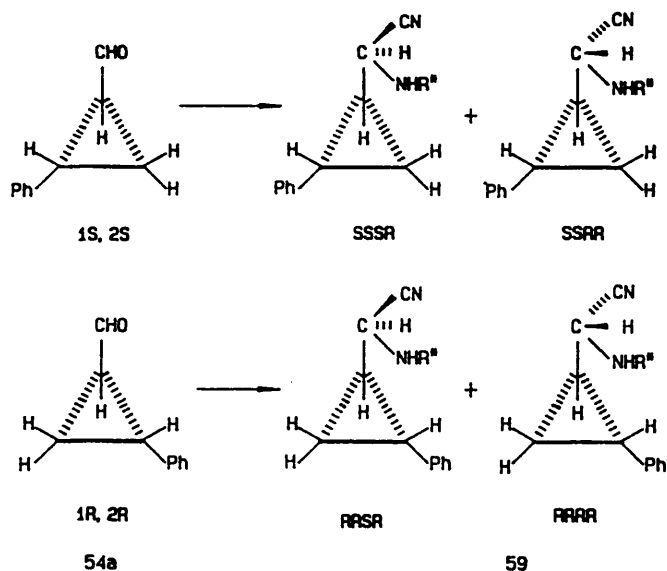
La reacción de Strecker en forma enantioselectiva se puede llevar a cabo, bien en dos pasos<sup>94a</sup>, sintetizando previamente la imina por reacción del aldehído con la amina quiral y posterior adición de HCN para obtener el aminonitrilo, o bien en un único paso, como una reacción de Strecker clásica <sup>94b</sup>, usando amina quiral en lugar de amoníaco.

Nosotros realizamos la reacción por ambos métodos, si bien, en el primer caso, la reacción se modificó para favorecer la entrada de la amina y evitar el uso de ácido cianhídrico. En todos los casos utilizamos (R)-1-feniletilamina como amina quiral.

Cuando la reacción se llevó a cabo sobre el isómero (E) del 2-fenilciclopropanocarbaldehído (54a), según el método clásico, en un único paso, sustituyendo el NH<sub>4</sub>OH por (R)-1-feniletilamina, la reacción transcurrió con un rendimiento algo superior a la reacción con NH<sub>4</sub>OH, y en una relación diastereomérica 80:20, determinada por <sup>1</sup>H-RMN, atendiendo a la

relación entre la integral de las señales correspondientes al protón  $\text{CHCN}(\text{NH}_2)$  en ambos isómeros. Se obtuvieron así dos parejas de diastereoisómeros, diferentes, del aminonitrilo 59, derivadas de los dos aldehidos enantioméricos (Esquema 26).

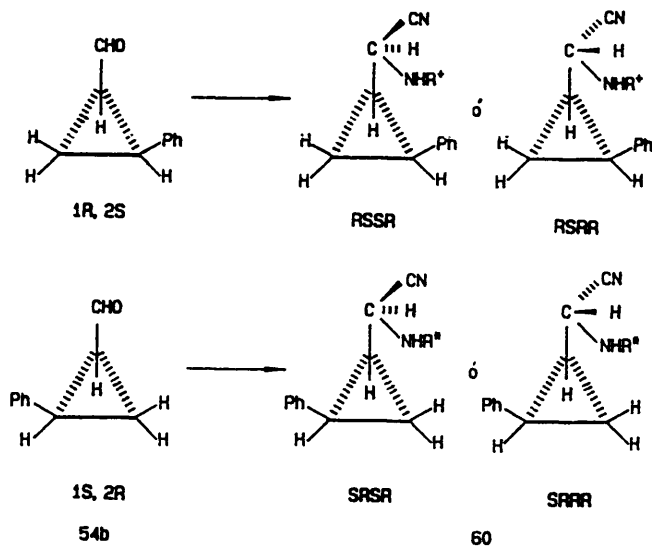
Por cristalización de los correspondientes hidroccloruros se separaron dos parejas de diastereoisómeros, una mayoritaria y otra minoritaria (80:20), originadas por la síntesis de Strecker. Sin embargo, los dos diastereoisómeros de cada pareja no pudieron ser aislados.



ESQUEMA 26

Cuando la reacción se llevó a cabo sobre el isómero Z (54b), se obtuvo una única pareja de aminonitrilos

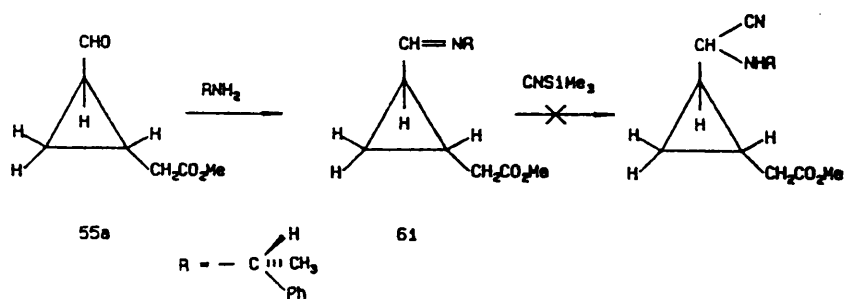
diastereoméricos. En esta reacción hay dos centros que inducen una reacción asimétrica, la amina quiral y el propio anillo de ciclopropano que, como vimos en la síntesis de [(Z)-2-fenilciclopropil]aminoacetonitrilo (57), conducía a un único derivado. En este caso, la presencia de la amina quiral permite separar los diastereoisómeros debidos a la quiralidad del anillo, por cromatografía en columna, llegándose a los aminonitrilos ópticamente puros (60a, 60b).



Cuando la síntesis de los aminonitrilos se realizó por pasos, según el método descrito en el apartado 4.1.1 b), en el cual se sustituyó el amoniaco por la amina quiral, se obtuvo la misma relación de diastereoisómeros, con rendimientos similares.

#### 4.2- Intentos de síntesis de 2-[ciano-(R)-metilbencilaminometil]ciclopropilacetato de metilo.

Cuando se intentó la reacción de Strecker sobre (2-formilciclopropil)acetato de metilo, en las condiciones de reacción descritas para ambos isómeros de (2-fenilciclopropil) aminoacetoniitrilo (56 y 57), no se formó el aminonitrilo correspondiente. Por ello, intentamos síntesis de Strecker modificadas, para favorecer la reactividad del sustrato.



El primer paso consistió en la formación de un imino derivado (61) por reacción de (R)-1-feniletilamina con (2-formilciclopropil)acetato de metilo (55a). Esta imina, por adición de cianuro de trimetilsililo, compuesto mucho más reactivo que su correspondiente sal sódica, conduciría al aminonitrilo. Esta reacción transcurrió con formación aparente de un único producto, visible por CCF, que sin embargo no pudo ser aislado, ya que todos los intentos de purificación condujeron a la pérdida del producto. Ante esto, intentamos la hidrólisis directa del bruto de reacción, obteniéndose el hidrocloreuro de (R)-feniletilamina

como unico producto.

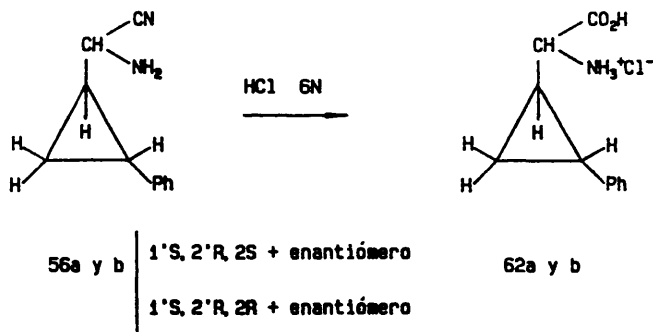
No fué posible, por tanto, obtener el aminoácido buscado por esta vía. Intentos adicionales, como los descritos para la preparación del fenil derivado (Ver pag 62 y sig.) fueron infructuosos.

#### 5- Hidrólisis de α-aminonitrilos.

El último paso de síntesis implica la hidrólisis de los aminonitrilos a los correspondientes aminoácidos. Para ello, lo más aconsejable es emplear medios ácidos. El más utilizado es la calefacción a reflujo con ácido clorhídrico. Los resultados de los intentos de hidrólisis se exponen en los siguientes apartados.

##### 5.1- Hidrólisis de [(E)-2-fenilciclopropil]aminoacetonitrilo.

La hidrólisis de los dos diastereoisómeros de [(E)-2-fenilciclopropil]aminoacetonitrilo (56), previamente separados, se realizó por calefacción a reflujo en ácido clorhídrico. La reacción transcurrió con muy buen rendimiento (85%), obteniéndose los correspondientes hidroclozuros de (E)-2-fenilciclopropil]glicina (62).



#### 5.2- Hidrólisis de 2-[(Z)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-feniletilaminoacetnitrilo.

La hidrólisis de los diastereoisómeros (1'R,2'R) y (1'S,2'S) de 2-[(Z)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-feniletilaminoacetnitrilo (60) en las condiciones expuestas en el apartado anterior, condujo a la pérdida del producto, con apertura del anillo de ciclopropano, aislándose (R)-1-feniletilamina como único producto de reacción.

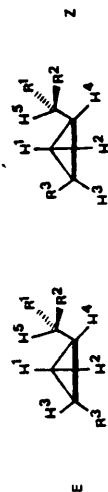
#### 6- Determinación estructural. Espectros de $^1\text{H}$ -RMN e IR de los derivados $\beta,\gamma$ -ciclopropánicos diferentemente funcionalizados.

Las estructuras E y Z de los acetales 50a y 50b y sus correspondientes aldehídos 54a y 54b, aminonitrilos 56a, 56b y 57 y aminoácidos 62a y 62b, así como de los aldehídos 55a y 55b, se determinaron fundamentalmente en base a sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN. La complejidad de estos espectros nos obligó a llevar a cabo un análisis de los mismos por medio de un programa iterativo (ver parte experimental), hasta que los espectros calculados y los obtenidos experimentalmente coincidían. Los valores optimizados de los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento obtenidos en estos cálculos se han recopilado en la tabla 1. (Para los valores del compuesto 59, ver parte experimental).

A título ilustrativo, en las figuras 2 y 4 se muestran los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los aminoácidos 62a y 62b, respectivamente, y en las figuras 3 y 5 se comparan los espectros calculados y experimentales de la zona de los protones ciclopropánicos de los mismos aminoácidos.

Los desplazamientos químicos de los protones del anillo de los distintos pares de compuestos no muestran grandes diferencias entre sí. Son relevantes, sin embargo, las existentes entre los desplazamientos químicos de los protones  $\text{H}^5$ , entre los pares de compuestos que poseen sustituyente aromático. En efecto, en los

Tabla 1a: Desplazamientos químicos de protón de  $\beta, \gamma$ -ciclopropil derivados.

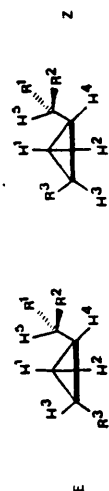


Compuestos	Isómeros	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>
50a	E	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	1.084	0.953	2.001	1.397	4.29
50b	Z	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	0.966	1.041	2.219	1.441	3.490
51a	E	-O-	-O-	Ph	1.734	1.534	2.630	2.182	9.327
51b	Z	-O-	-O-	Ph	1.882	1.587	2.825	2.132	8.662
53a	E	-O-	-O-	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	1.394	1.021	1.78	1.83*	9.113
53b	Z	-O-	-O-	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	1.223	1.264	1.785	2.164	9.699
56a	E	CN	NH <sub>2</sub>	Ph	1.166	1.101	2.059	1.533	3.751
56b	E	CN	NH <sub>2</sub>	Ph	1.152	1.103	2.113	1.537	3.804
57	Z	CN	NH <sub>2</sub>	Ph	1.055	1.217	2.448	1.551	2.935
60a	Z	CN	NHR**	Ph	0.872	1.090	2.320	1.505	2.401
60b	Z	CN	NHR	Ph	0.868	1.115	2.352	1.562	2.303
62a	E	COOH	NH <sub>2</sub>	Ph	1.266	1.364	2.209	1.577	3.624
62b	E	COOH	NH <sub>2</sub>	Ph	1.183	1.238	2.331	1.475	3.579

\*No se pudo analizar totalmente. Los valores son aproximados. \*\*R = (R)-1-feniletilo.



Tabla 1b: Constantes de acoplamiento  $^3J_{HH}$  de los  $\beta,\gamma$ -ciclopropil derivados.



Compuestos	Isómeros	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	J <sub>12</sub>	J <sub>13</sub>	J <sub>14</sub>	J <sub>23</sub>	J <sub>24</sub>	J <sub>34</sub>	J <sub>45</sub>
50a	E	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	-5.3	8.8	5.8	4.9	8.8	4.9	4.9
50b	Z	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	-5.7	6.1	5.8	8.7	8.7	8.7	8.0
54a	E	-O-	-O-	Ph	-5.0	9.2	5.0	6.7	8.2	4.0	4.6
54b	Z	-O-	-O-	Ph	-5.4	7.7	5.2	8.1	8.5	8.0	6.8
55a*	E	-O-	-O-	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	-5.0	8.8	4.9	6.4	8.2	4.0	5.1
55b	Z	-O-	-O-	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	-5.0	6.8	5.0	8.4	8.5	8.4	3.2
56a	E	CN	NH <sub>2</sub>	Ph	-5.7	9.3	5.7	5.5	8.5	4.6	6.6
56b	E	CN	NH <sub>2</sub>	Ph	-5.7	9.4	5.8	5.3	8.7	4.8	6.1
57	Z	CN	NH <sub>2</sub>	Ph	-6.1	6.1	5.7	9.3	8.4	8.6	9.9
60a	Z	CN	NHR**	Ph	-6.2	6.4	5.6	8.4	8.7	8.2	9.9
60b	Z	CN	NHR	Ph	-6.0	6.3	5.9	8.4	8.5	8.4	10.1
62a	E	COOH	NH <sub>2</sub>	Ph	-5.7	9.0	5.5	5.5	9.2	4.5	10.0
62b	E	COOH	NH <sub>2</sub>	Ph	-5.7	9.3	5.4	5.6	8.3	4.4	10.1

\*No se pudo analizar totalmente. Los valores son aproximados. \*\*R = (R)-1-feniletilo.

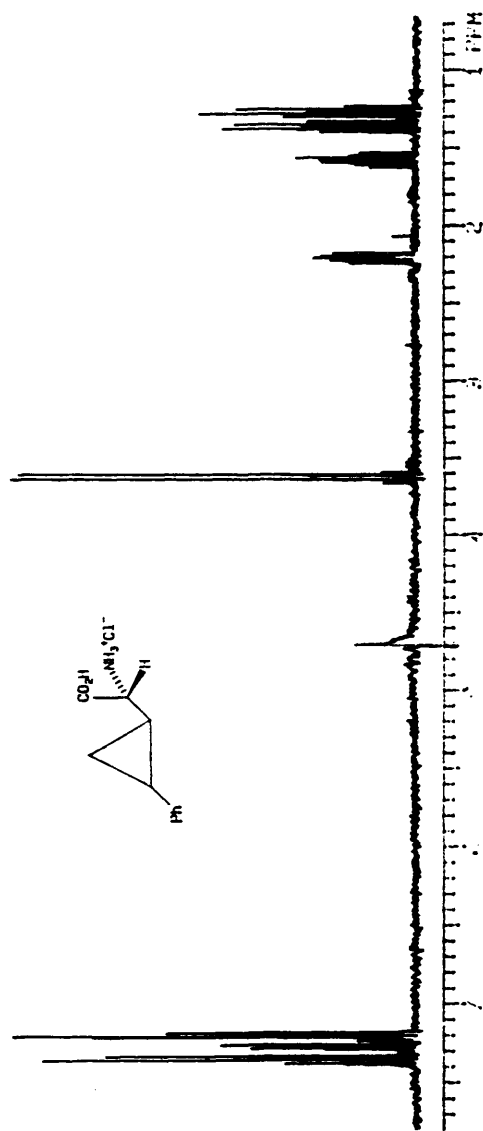
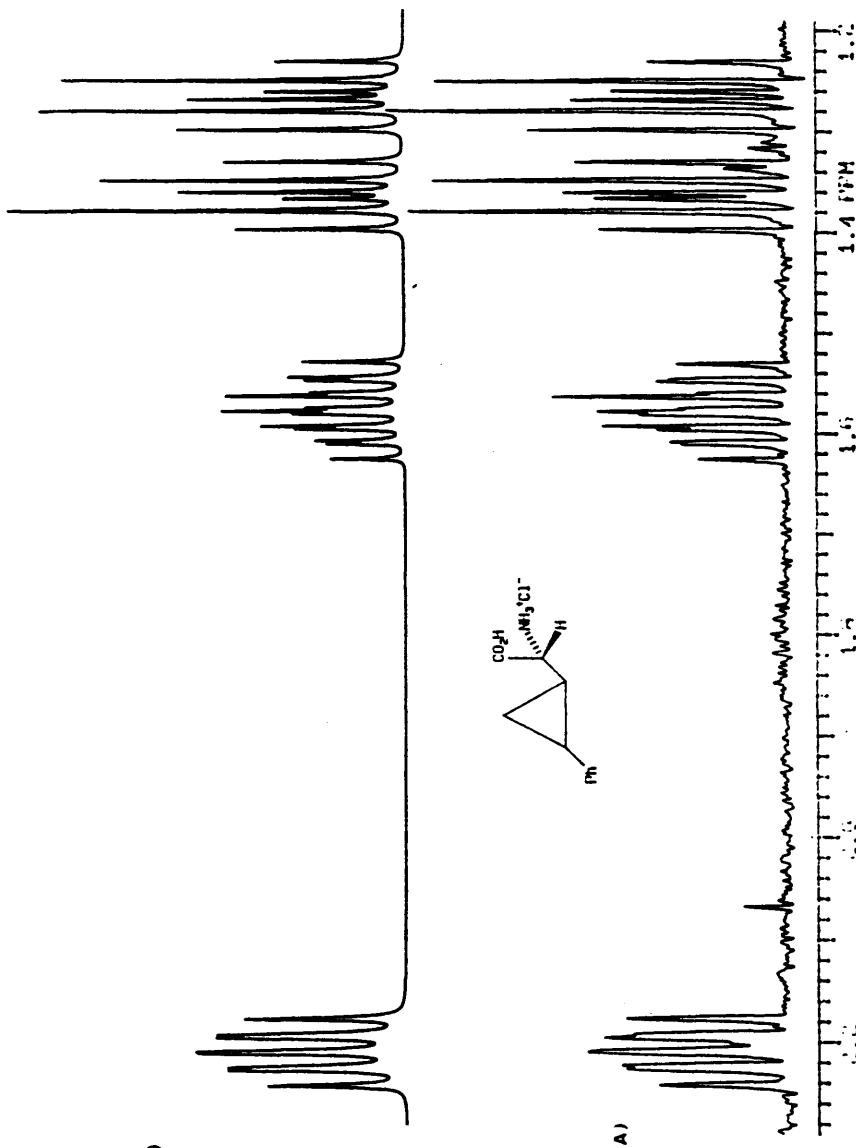


Figura 2.- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del hidrocloreuro de  $(2\text{R}',1'\text{R}',2'\text{R}') - [(E)-2\text{-fenilciclopropil)glicina}] (62a)$ .  $\text{D}_2\text{O}$ . Presaturación de la señal  $\text{HDO}$ .  $30^\circ\text{C}$ .

B)



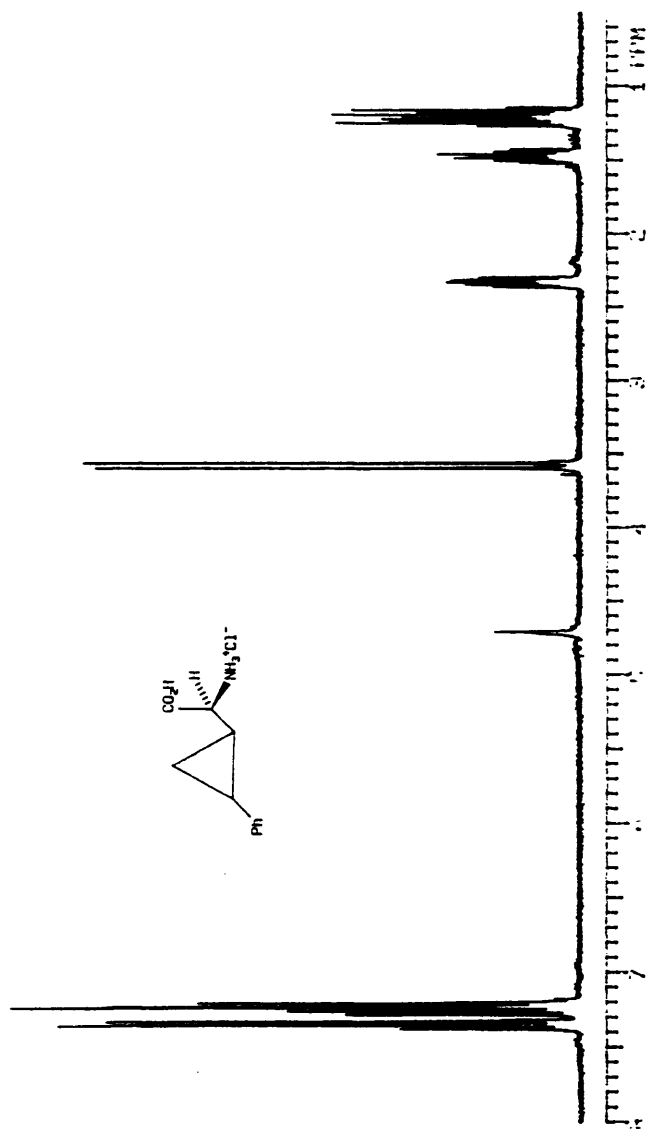


Figura 4.- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del hidrocloreuro de (2S,1'R,2'R)-[(E)-2-fenilciclopropil)glicina] (62b).  $\text{D}_2\text{O}$ . Presaturación de la señal  $\text{H}_2\text{O}$ . 30 °C.

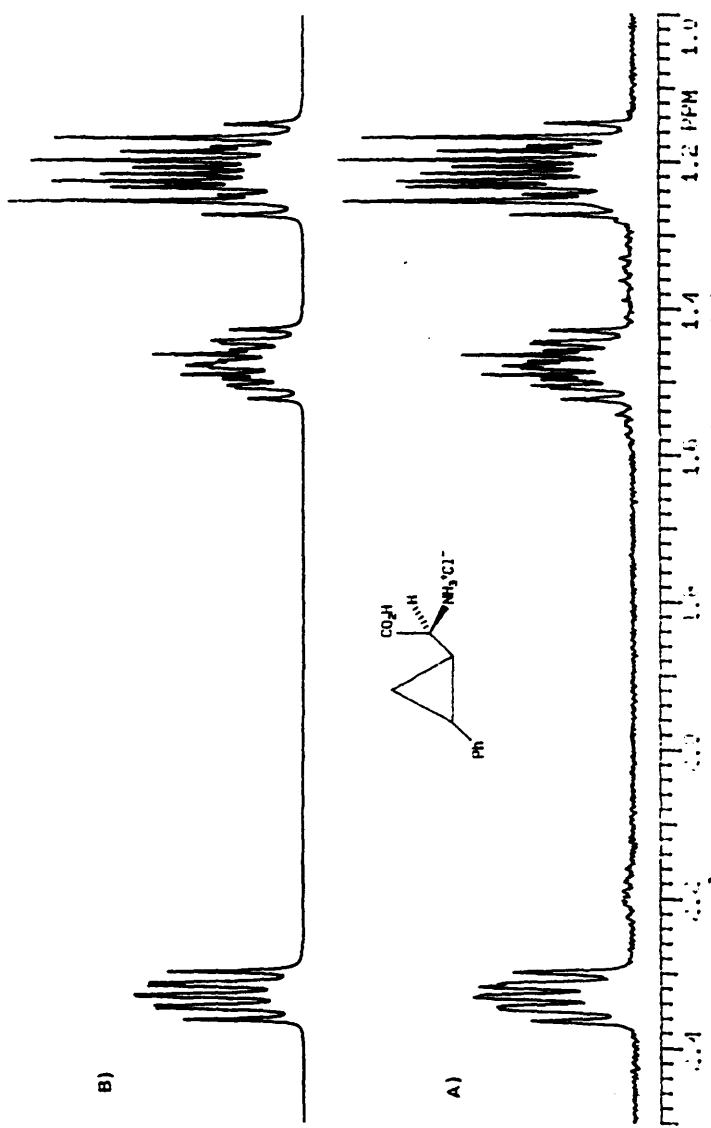
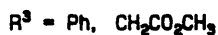
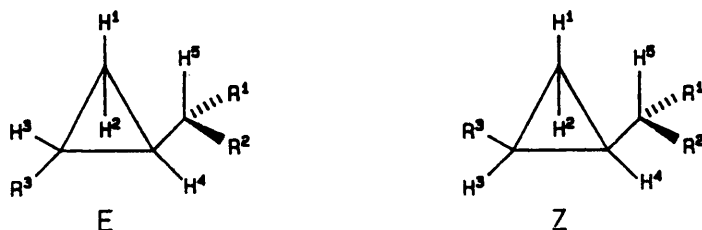


Figura 5.- Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de la zona de los protones ciclopropanicos del compuesto 62b  
A) Experimental. B) Simulado.

derivados 50b, 54b y 57 el protón  $H^5$  aparece a campo más alto que en los 50a, 54a y 56, con incrementos de  $-0.66\text{ppm}$  en los aldehídos 54b y 54a y los aminonitrilos 57 y 56a y 56b. Igualmente, en los aminonitrilos quirales se observa una diferencia de desplazamiento de  $-0.86$  y  $-0.93$  ppm entre los compuestos 59 y 60a y 60b.



Parece razonable deducir que este desplazamiento a campo alto sea debido a la anisotropía del anillo aromático, y que los compuestos 50b, 54b y 57, 60a y 60b correspondan a configuraciones Z, en las que el fenilo se encuentra enfrente al grupo que sustenta el protón  $H^5$ , mientras que los 50a, 54a, 56a, 56b y 59 constituyen los derivados con configuraciones E, en las que el fenilo se encuentra en la cara opuesta del anillo de ciclopropano.

Las constantes de acoplamiento proporcionan la base más sólida para efectuar estas asignaciones. Es sabido<sup>96</sup> que las constantes de acoplamiento cis en los ciclopropanos son siempre mayores que las correspondientes trans. Las constantes de acoplamiento geminal muestran, en todos nuestros derivados, valores en el rango de 5 a 6 Hz. Las constantes cis en los mismos varían entre 8.0 y 9.4 Hz, mientras las trans lo hacen entre 4.0

y 7.7 Hz. La constante de acoplamiento clave es, obviamente, la  $J_{34}$ , cuyos valores están entre 8.0 y 8.7 Hz e los compuestos 50b, 54b y 56 que, en consecuencia, deben tener configuración Z y de 4.0 a 4.9 en los 50a, 54a, 56a y 56b que, lógicamente, corresponden a la estructura E. Además, como en éstos los protones  $H^3$  y  $H^4$  deben mostrar una constante cis y dos constantes trans, y cada uno de los geminales una cis y una trans, mientras que en los derivados Z los protones  $H^3$  y  $H^4$  deben exhibir dos acoplamientos cis y uno trans y los geminales  $H^1$  dos trans y  $H^2$  dos cis, la observación de los valores tabulados lleva a la misma conclusión.

Es notable la gran variación de magnitud que se observa en la constante  $J_{4,5}$  (3.2 a 10.1 Hz), que puede dar una idea aproximada de la conformación que adopta el sustituyente en el C-1 del ciclopropano. Así, las constantes grandes (8-10Hz) deben corresponder a ángulos diedros entre los protones  $H^4$  y  $H^5$  en las cercanías de  $170^\circ$ - $180^\circ$ , con una disposición antiperiplanar de aquéllos (figura 6a).

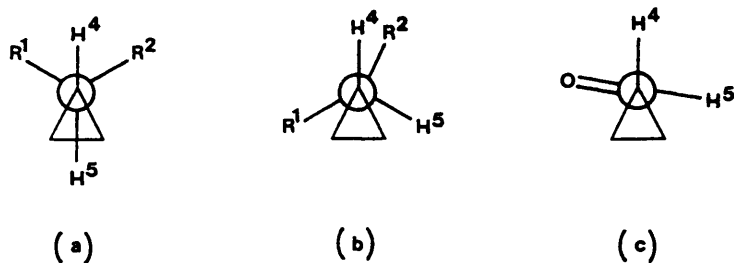


Figura 6

Las razones para esta conformación, que se observa en los compuestos Z: 50b y 57 y en los aminoácidos E: 62a y 62b pueden ser varias. En los dos primeros pueden venir determinadas por una

repulsión de los grupos OMe, CN y  $\text{NH}_2$  por el fenilo, lo que hace que se coloquen tan lejos como sea posible de éste. En el caso de los aminoácidos quizá sean debidas a la repulsión existente entre los grupos con carga eléctrica ( $\text{NH}_3^+$ ) por la zona hidrófoba de la molécula.

Por otra parte, las constantes entre 5 y 7 Hz deben corresponderse con ángulos diedros entre  $120$ - $160^\circ$  (figura 6b). En los aldehídos 54a, 54b, 55a y 55b, lógicamente, las constantes pequeñas deben corresponder a ángulos próximos a  $80$  o  $100^\circ$ . (figura 6c).

Bajo estos supuestos, podemos aventurar una asignación tentativa de la estructura de los diastereoisómeros de los aminoácidos 62a y 62b. En ambos compuestos, la constante de acoplamiento  $J_{4,5}$  es del orden de 10 Hz, lo que indica conformaciones mayoritarias como las dibujadas en la figura 7.

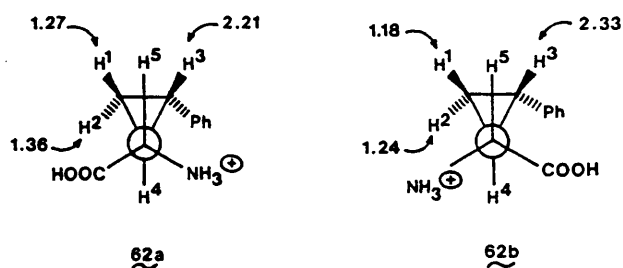


Figura 7

Parece lógico pensar que, aunque la distancia de los grupos amonio y carboxilo a los protones  $\text{H}^1$ - $\text{H}^3$  del anillo de ciclopropano no es corta (alrededor de  $3.5 \text{ \AA}$ ), su disposición podría influir sobre los desplazamientos químicos de aquéllos. En efecto, en el derivado 62a los oxígenos del carboxilo desapantallan algo el  $\text{H}^3$  ( $\delta = 2.33$  frente a  $2.21$ ) en relación con el compuesto 62b, en el que el efecto desapantallante parece tener lugar sobre los protones  $\text{H}^1$  y  $\text{H}^2$  (ver fig. 7). Si esto es así, el derivado 62a poseería una configuración  $2R, 1'R, 2'R$  (más



la correspondiente a su enantiómero) y el 62b tendría una configuración 2S,1'R,2'R, más la de su enantiómero correspondiente.

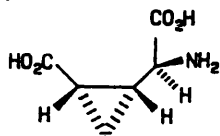
Los espectros de IR de todos estos compuestos presentan las señales características de los grupos funcionales que sustentan. Así, los derivados aldehídicos 54 y 55 muestran la banda correspondiente a la vibración de tensión C=O a 1710 y 1700  $\text{cm}^{-1}$ , según se trate de los derivados con sustituyente aromático o los derivados con acetato de metilo. En estos últimos se observa, además, una banda a 1745 correspondiente al grupo carbonilo del éster.

En los aminonitrilos 56, 57, 59 y 60 se observan las señales debidas a la vibración de tensión del grupo NH entre 3340 y 3320, mientras que el grupo CN aparece como una banda aguda en el intervalo 2230-2220.

Por último, el espectro IR de los aminoácidos muestra una banda ancha entre 3580 y 2500 correspondiente a la vibración de tensión del hidroxilo del ácido y NH del amino y una banda intensa a 1740  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al grupo carbonilo del ácido.

#### SINTESIS ENANTIOSELECTIVA DE $\alpha,\beta$ -CICLOPROPILAMINOACIDOS.

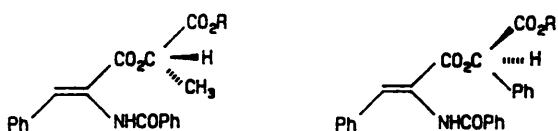
Ya hemos expuesto la conveniencia de disponer de enantiómeros puros de ciclopropilaminoácidos, debido a los estrictos requerimientos estructurales de los receptores biológicos<sup>12b,47</sup>. Muy recientemente<sup>13</sup>, este hecho ha sido puesto de manifiesto para el receptor NMDA<sup>94</sup>, del sistema nervioso central de vertebrados, selectivamente activado por ácido N-metil-D-aspartico y del que únicamente un diastereoisómero de los ocho posibles de  $\alpha$ -(2-carboxiciclopropil)glicina, el isómero 2S,3R,4S (63) tiene una alta afinidad por el receptor NMDA. La mezcla racémica tiene una afinidad 300 veces menor que el diastereoisómero puro<sup>113</sup>.



63

Nosotros hemos descrito<sup>37</sup> métodos sencillos para preparar  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos, partiendo de arilidén oxazolonas, fácilmente obtenibles. Esta también parecía, a priori, una buena síntesis enantioselectiva, siempre que consiguiéramos incluir en los sintones de partida sustituyentes homoquirales que pudiesen inducir asimetría en la fase de formación del anillo de ciclopropano, que es la etapa crucial del proceso.

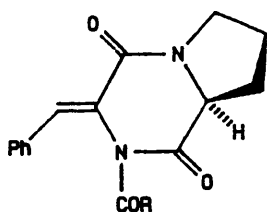
Con esta idea como base, trabajamos con dos tipos de sustratos quirales. El primero consiste en un sistema abierto, en el cual el sustituyente quiral es un derivado de los ácidos S-láctico o R-mandélico, obtenido esterificando el grupo ácido del  $\alpha$ -benzamido cinámico con estos alcoholes (figura 8).



R = Me, Et, <sup>i</sup>Pr

Figura 8

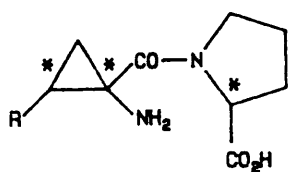
El segundo, buscando mayor rigidez, es un sistema cerrado en el cual se ha introducido como elemento quiral un aminoácido cíclico, concretamente S-prolina, formando un anillo de dicetopiperazina (figura 9).



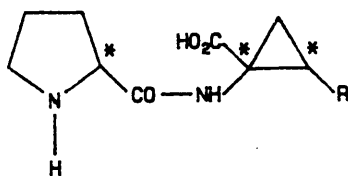
R = Me, Ph

Figura 9

Este sistema, que ya había sido utilizado con éxito en reacciones de hidrogenación asimétrica, presenta un interés adicional, si se tiene en cuenta que una hidrólisis selectiva de alguno de los enlaces amídicos del anillo permitiría llegar a dipéptidos quirales de los tipos 64 o 65.



64



65

1.- Síntesis enantioselectiva de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos  
via benzamidocinamatos quirales.

La idea de utilizar  $\alpha$ -benzamido cinamatos quirales como posibles sustratos para la reacción de ciclopropanación asimétrica deriva de que la estructura de estas sustancias muy probablemente sea semirrígida, por formación de un enlace de hidrógeno intramolecular, que además da lugar a una conformación S-trans, energéticamente favorecida sobre su equivalente S-cis.

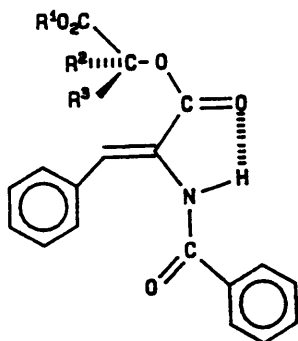
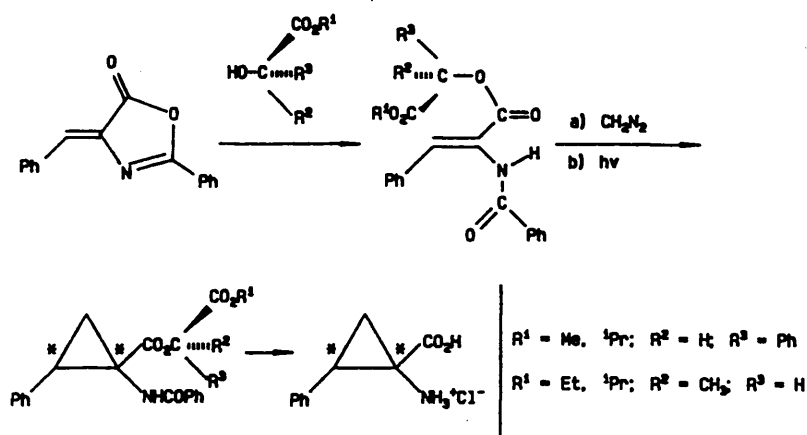


Figura 10

De esta forma, los sustituyentes quirales que constituyen el grupo éster se dispondrían en las proximidades del doble enlace olefinico, dando lugar a que el sistema presente caras diastereotópicas, susceptibles de ataque selectivo por los reactivos que van a dar lugar al anillo de ciclopropano (figura 10).

La síntesis de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos, a partir de estos derivados, se muestra en el esquema 27.



El primer paso implica la obtención de los correspondientes  $\alpha$ -benzamidocinamatos, por reacción de la oxazolona con un alcohol quiral. Elegimos la formación de ésteres de los ácidos (S)-láctico y (R)-mandélico. En estos alcoholes, la presencia de un grupo ácido permitía introducir diferentes sustituyentes, capaces de crear una mayor diferenciación entre las dos caras del

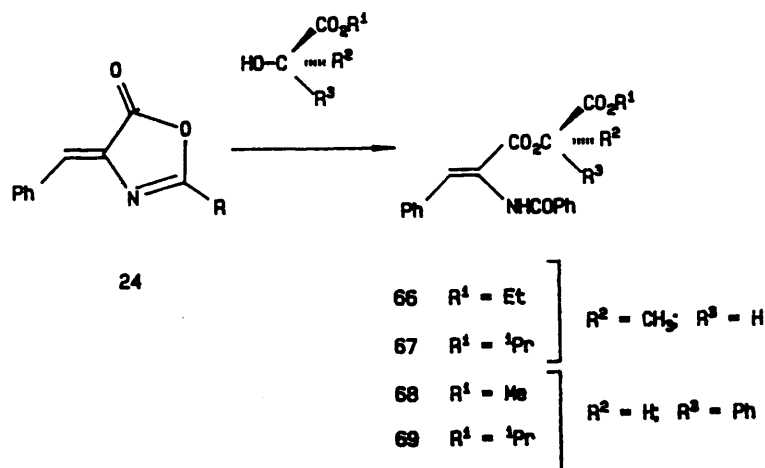
doble enlace. De esta forma, trabajamos con 4 ésteres diferentes: metilo, etilo, isopropilo y bencilo.

Una vez obtenidos los  $\alpha$ -benzamidocinamatos quirales, el siguiente paso de síntesis consiste en la reacción de ciclopropanación asimétrica por adición de diazometano. El último paso implica la liberación del aminoácido, por hidrólisis de los grupos éster y amida.

A continuación comentamos los resultados obtenidos en la ejecución de los diversos pasos de este esquema sintético.

#### 1.1- Síntesis de los ésteres (S)-Láctico y (R)-Mandélico del ácido $\alpha$ -benzamidocinámico.

La obtención de  $\alpha$ -benzamidocinamatos a partir de oxazolonas se lleva a cabo, generalmente, por adición del alcohol, catalizada por la sal sódica de éste. En nuestro caso, el uso de hidruro sódico para generar el alcóxido conducía a la pérdida de quiralidad del sustrato. Por ello, modificamos la condiciones de reacción.



La apertura de (Z)-2-fenil-4-bencilidén-5(4H)-oxazolonas (24) con el alcohol quiral correspondiente se realizó en tetrahidrofurano anhidro como disolvente y con ácido p-toluénsulfónico o dimetilaminopiridina como catalizadores.

Se estudió la reacción con seis derivados diferentes de los ácidos (S)-láctico y (R)-mandélico, que abarcaron grupos éster con metilo, etilo, isopropilo y bencilo.

Cuando la reacción se intentó con los ésteres bencilícos de (S)-láctico o (R)-mandélico, tanto con catalizadores ácidos como básicos, no se produjo reacción de apertura y la oxazolona de partida se recuperó inalterada.

En el resto de los ésteres (66-69) la reacción transcurrió con rendimientos del 60-70%, aunque nunca llegó a completarse, a pesar de que se aumentó la proporción de alcohol y se trabajó a diferentes temperaturas.

Fue, por tanto, necesaria la separación del producto de reacción y de la oxazolona de partida, que se llevó a cabo por cromatografía en gel de sílice, recuperándose 10-20% de oxazolona inalterada. Sobre los cinamatos obtenidos se efectuó la reacción de ciclopropanación.

#### 1.2- Síntesis de los ciclopropil derivados de los ésteres (S)-Láctico y (R)-mandélico de los ácidos $\alpha$ -benzamido-cinámicos.

Esta reacción transcurre en dos etapas, la adición del diazo compuesto a la olefina, que conduce a la mezcla diastereomérica de las correspondientes 1-pirazolinas, en una proporción que varía según la naturaleza del grupo éster, y una segunda etapa que consiste en la descomposición fotolítica de estas pirazolinas y que proporciona los ciclopropil derivados.

Sobre cada uno de los  $\alpha$ -benzamido-cinamatos obtenidos se llevó a cabo un estudio de la adición de diazometano a 0 y -18 °C. En la tabla 2 se muestran las condiciones de reacción para la cicloadición y fotólisis, así como la relación diastereomérica de

los ciclopropil derivados obtenidos en función de los diferentes sustituyentes. Esta relación diastereomérica se determinó por  $^1\text{H}$ -RMN, según la relación de integrales de las señales correspondientes al protón ciclopropánico CHPh. Como puede observarse, los mejores resultados se obtuvieron con los derivados de los ésteres isopropílicos, tanto del ácido (S)-láctico (67), como del ácido (R)-mandélico (69).

Este comportamiento se debe, probablemente, al mayor impedimento estérico creado por estos grupos sobre una de las caras del doble enlace. Concretamente, en el derivado con el éster isopropílico del ácido mandélico, la cara más impedida es la de arriba del plano del papel, vista la molécula según se muestra en la figura 11, que provoca la entrada de diazometano por la cara opuesta (es decir, por detrás del plano del papel), favoreciendo la formación del diastereoisómero 1S,2S (73a), cuya configuración absoluta se estableció por comparación del ciclopropilaminoácido producto de su hidrólisis con el obtenido vía dicetopiperazinas.

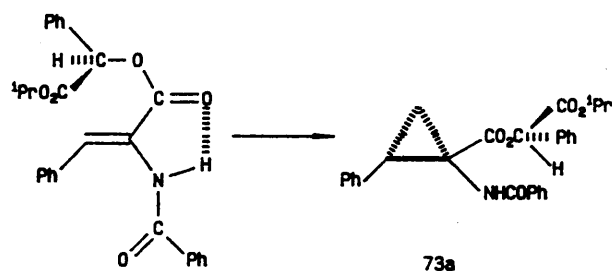


Figura 11

En un intento de conseguir una mayor inducción asimétrica, trabajamos a  $-18^\circ\text{C}$ . Este descenso de la temperatura aumentó los tiempos de reacción (tabla 2), pero no mejoró la relación diastereomérica obtenida, en ningún caso.

A consecuencia de los resultados anteriormente expuestos,



Tabla 2: Condiciones de síntesis de ciclopropil derivados de  $\alpha$ -benzamido cinamatos de los ácidos S-láctico y R-mandélico.

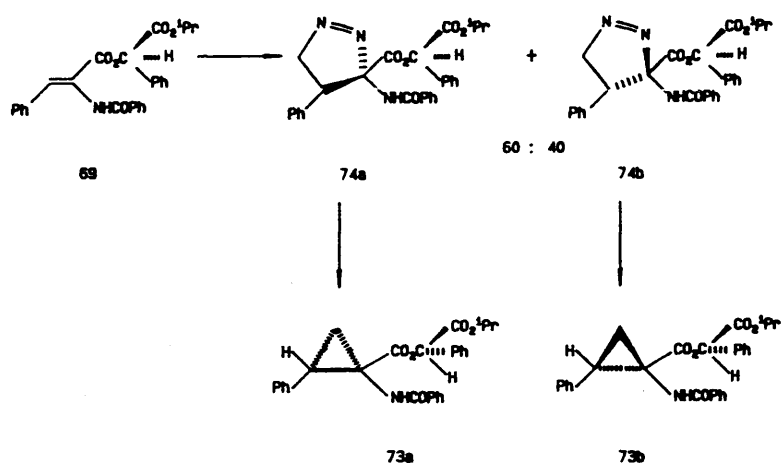


Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	t <sub>rc</sub> (días) 0 °C	t <sub>rc</sub> (días) 18 °C	t <sub>tot</sub> (h)	Rto. (%)	Relación Diastereomérica
70	Et	Me	H	4	5	5	60	50:50
71	iPr	Me	H	5	8	7	60	60:40
72	Me	H	Ph	2	5	6	60	50:50
73	iPr	H	Ph	4	8	8	60	60:40

t<sub>rc</sub> = tiempo de reacción

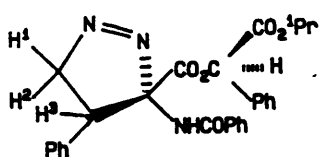
t<sub>tot</sub> = tiempo de fotólisis

proseguimos la síntesis con los ésteres isopropílicos tanto del ácido (S)-láctico como del ácido (R)-mandélico, que son los únicos capaces de inducir una cierta asimetría en la ciclopropación. Sin embargo, en el primer caso no pudieron aislarse los dos diastereoisómeros producidos, ni como pirazolinas ni, una vez sometida a fotólisis la mezcla de éstas, como ciclopropil derivados. Por el contrario, las pirazolinas obtenidas por adición de diazometano a los benzamidocinamatos derivados del mandélico (74) se pudieron separar fácilmente por cromatografía en gel de sílice (esquema 28).

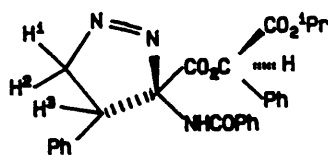


ESQUEMA 28

- Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN e IR correspondientes a 1-pirazolinas y sus ciclopropilderivados.



74a



74b

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN correspondientes a ambos diastereoisómeros de las pirazolinas derivadas del éster isopropílico del ácido mandélico (74a, 74b) muestran, como es habitual en un anillo de pirazolina, más desapantallados los protones  $\text{H}^1$  y  $\text{H}^2$ , contiguos al grupo  $\text{N}=\text{N}$ , que aparecen en el intervalo  $\delta=4.87\text{--}5.20$ , mientras que el protón  $\text{H}^3$  aparece a campo algo superior ( $\delta=4.33$  y  $\delta=4.46$ ). No se observa ninguna diferencia significativa entre los desplazamientos protónicos que nos permita asignar configuraciones absolutas a los diastereoisómeros, que se determinaron en base al conocimiento de la configuración absoluta de sus ciclopropilderivados, suponiendo que la descomposición fotolítica transcurre con retención de la configuración, como es usual.

Asimismo, los valores de las constantes de acoplamiento son muy similares, tanto en el caso de la constante geminal, que es la más alta, ( $J=17.9$ ,  $J=18.0\text{Hz}$ ) como en una de las constantes vecinales ( $J=8.1$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ). Si existe una pequeña diferencia en la otra constante vecinal ( $J=4.0$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ) que debe obedecer a una variación en el ángulo formado entre  $\text{H}^1$  y  $\text{H}^3$  en ambos diastereoisómeros.

Sus espectros de IR están de acuerdo con esta estructura. Muestran las señales correspondientes a los grupos C=O de los dos ésteres como una única banda a  $1745\text{ cm}^{-1}$  en el isómero 3S,4S y como dos bandas a 1770 y 1740 en el isómero 3R,4R. Las señales correspondientes a la amida I aparecen a 1650 y 1615, respectivamente.

Por otra parte, en la tabla 3, se muestran los datos correspondientes a los espectros de resonancia protónica de los derivados ciclopropánicos, tanto del ácido S-láctico como R-mandélico. En todos los casos se observa un protón a campos más bajos, en el intervalo  $\delta=3.07\text{--}3.35$ , debido a la presencia del Ph geminal, y que se corresponde con  $H^3$ . Este es el único protón que aparece a distinto desplazamiento en cada pareja de diastereoisómeros. Sin embargo, la diferencia es tan pequeña  $\delta=0.18\text{--}0.22$  que al igual que en las pirazolinas, no permite proponer una configuración absoluta para estos compuestos.

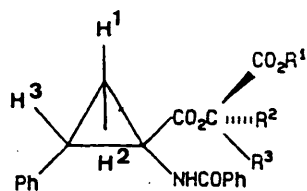
Los otros dos protones aparecen a campos más altos, entre  $\delta=1.91$  y  $\delta=2.45$ , encontrándose el protón  $H^2$  a campo más alto que  $H^1$ . Este comportamiento es general en los anillos de ciclopropano.

En cuanto a las constantes de acoplamiento, se sabe<sup>96</sup> que el mínimo valor corresponde a la constante de acoplamiento geminal y que la constante de acoplamiento cis es mayor que la constante de acoplamiento trans.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, realizados sobre los dos isómeros de los ciclopropanos derivados del éster isopropílico del ácido R-mandélico (73a, 73b), muestran a campo alto las señales correspondientes a los carbonos del ciclopropano: 21.06–21.70 para  $\text{CH}_2$ , 33.05–33.40 para  $\text{CHPh}$  y 39.09–39.02 para el carbono cuaternario.

Los espectros de IR se hallan de acuerdo con la estructura propuesta para estos compuestos. Presentan una banda intensa en el intervalo 3360–3330 debido al grupo NH, una o dos bandas

Tabla 3: Datos de  $^1\text{H}$ -RMN correspondientes a los ciclopropil derivados de los ácidos S-láctico y R-mandélico.

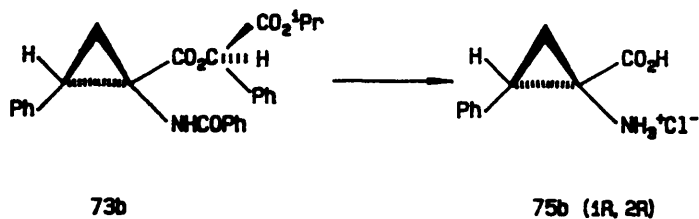
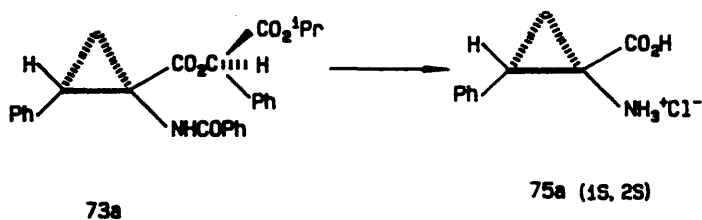


Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	J <sub>12</sub>	J <sub>13</sub>	J <sub>23</sub>
70a	Et	Me	H	2.397	1.922	3.256	-6.3	9.3	8.4
70b	Et	Me	H	2.387	1.909	3.070	-6.1	9.4	8.0
71a	i <sub>Pr</sub>	Me	H	2.409	1.921	3.251	-6.0	9.8	8.4
71b	i <sub>Pr</sub>	Me	H	2.393	1.914	3.066	-5.9	9.6	8.2
72a	Me	H	Ph	2.427	1.958	3.351	-6.3	9.8	8.0
72b	Me	H	Ph	2.451	1.967	3.129	-5.7	9.2	8.8
73a	i <sub>Pr</sub>	H	Ph	2.431	1.954	3.340	-6.3	9.5	8.1
73b	i <sub>Pr</sub>	H	Ph	2.453	1.967	3.121	-6.2	9.4	8.2

carbonilos de los ésteres, entre 1760-1730. La banda amida I correspondiente al grupo carbonilo de la amida aparece a 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1.3- Síntesis de ácidos (1S,2S) y (1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílicos.

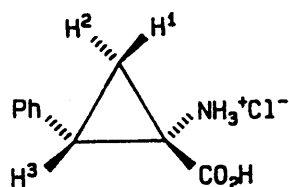
La hidrólisis de los diastereoisómeros 1S,2S y 1R,2R, del ciclopropil derivado del éster isopropílico del ácido mandélico (73), previamente separados, se realizó por calefacción en medio HCl 6N, con ácido acético como codisolvente. Se obtuvieron así los correspondientes enantiómeros del ácido 1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico (75), con rendimientos del 70%.



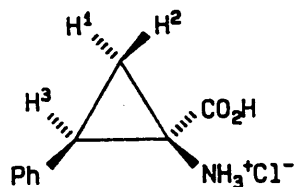
Como ya hemos indicado, la configuración absoluta de estos compuestos se determinó por comparación con los compuestos obtenidos vía dicetopiperazinas, comprobándose que el enantiómero

mayoritario se corresponde con el isómero 1S,2S que, como veremos después, es el opuesto al obtenido por aquel método.

Su estructura se confirmó en base a sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e IR. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de estos compuestos se registraron para sus correspondientes hidroccloruros (tabla 4) y presentan las señales a campo alto propias de los ciclopropanos. Al igual que sus precursores, muestran tres dobles dobles, dos a  $\delta=1.82$  y  $1.96$ , correspondientes a los protones del  $\text{CH}_2$  y un tercero a  $\delta=3.18$ , debido al  $\text{CHPh}$ . En la figura 12 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del aminoácido 75.



75a



75b

Como es general en este tipo de compuestos, la constante más pequeña,  $J=7.2$  Hz, corresponde al acoplamiento geminal. Además, se sabe que  $J_{\text{cis}} > J_{\text{trans}}$ , por lo que  $\text{H}^1$  ( $\delta=1.82$ ,  $J=8.1$  Hz) es el protón en cis al Ph y  $\text{H}^2$  ( $\delta=1.96$ ,  $J=9.7$  Hz) el protón en trans.

Sus espectros de IR muestran una banda ancha en el intervalo 3500 a 2400, debida a los grupos  $\text{NH}_3^+$  y OH y la vibración de tensión del grupo C=O del ácido a  $1735\text{ cm}^{-1}$ .

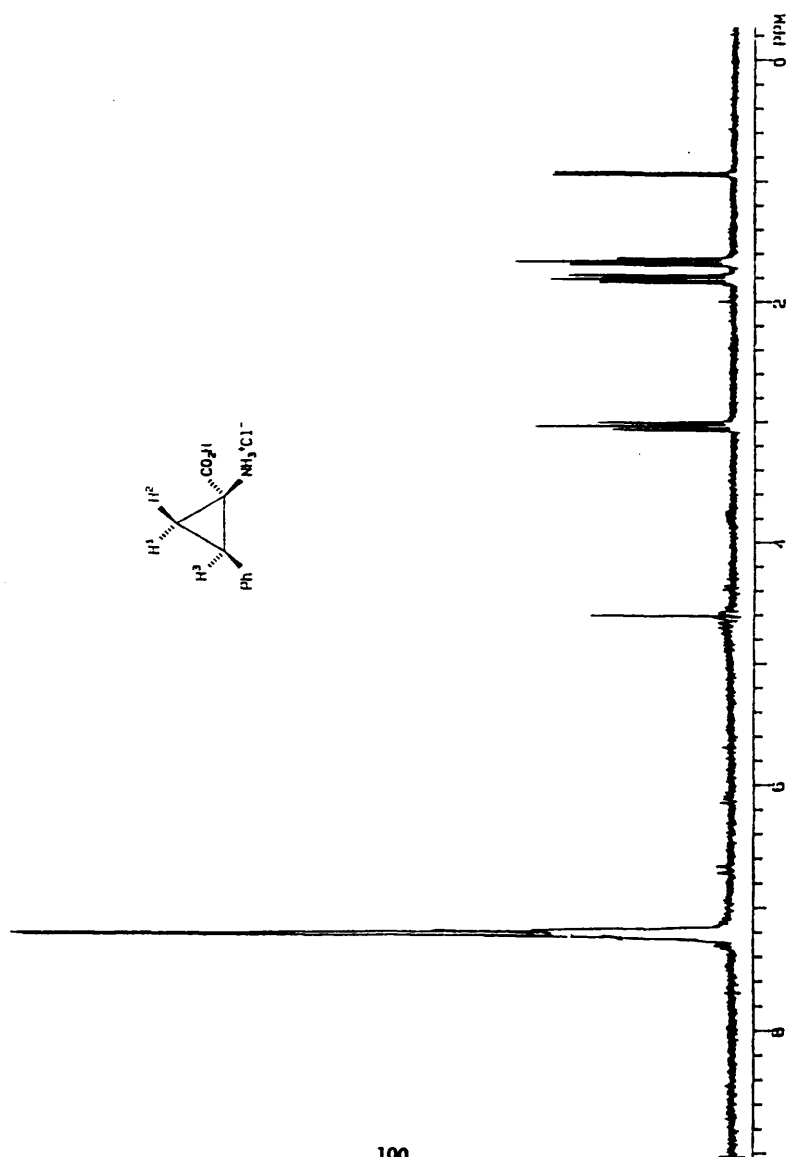
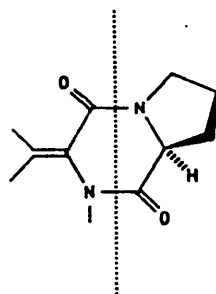


Figura 12.- Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del hidrocloreuro del ácido (1R, 2R)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico (75b) en  $\text{D}_2\text{O}$ . Presaturación de la señal de  $\text{H}_2\text{O}$ .  $40^\circ\text{C}$ .



## 2. Síntesis enantioselectiva de $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos vía dicetopiperazinas.

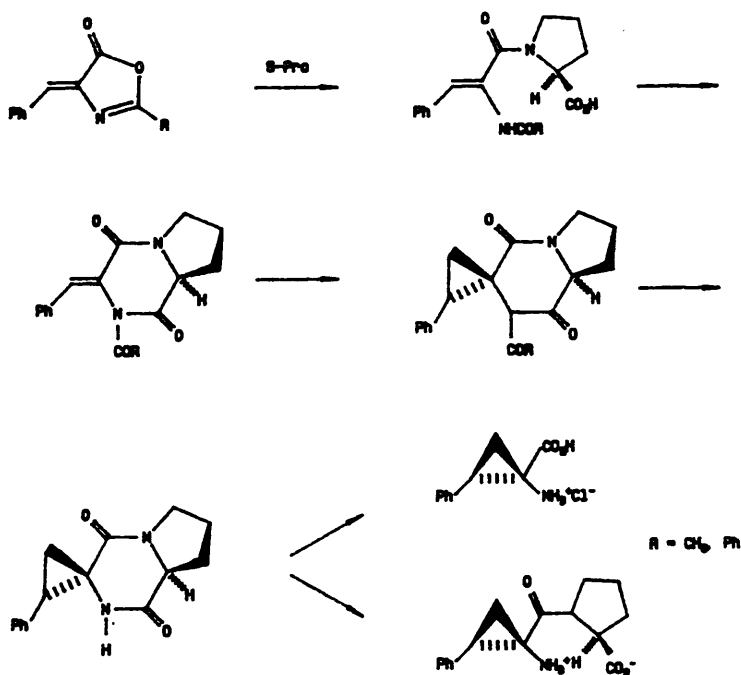
La clave de esta síntesis, como ya hemos apuntado al inicio de este capítulo (pag. 81), consiste en la ciclopropanación de una olefina directamente unida a un anillo de dicetopiperazina, constituido por un derivado de deshidroalanina y un aminoácido quiral. Aunque, en principio, podría utilizarse cualquier aminoácido como inductor quiral, nosotros nos circunscribimos al uso de S-prolina, con lo que se consigue un sistema de diazabicyclo[4,3,0]nonano de gran rigidez.



La deshidrofenilalanina, precursora del futuro ciclopropilaminoácido proviene, como en el caso de los derivados abiertos, de una oxazolona.

El esquema 29 muestra la ruta sintética que seguimos. Como puede observarse, la síntesis transcurre en cinco pasos. Los dos primeros implican la formación del anillo de dicetopiperazina. Se obtiene así un bencilidén derivado capaz de adicionar diazometano de forma enantioselectiva, formando las pirazolininas que, por descomposición térmica o fotolítica, conducen a los ciclopropanos correspondientes. Por último, la hidrólisis del anillo de dicetopiperazina proporciona el ciclopropilaminoácido.

Además, una hidrólisis parcial, en condiciones controladas, permite obtener un dipéptido de S-prolina y ciclopropilaminoácido.



ESQUEMA 29

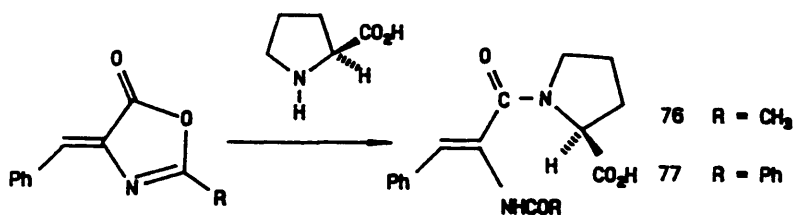
En los apartados siguientes resumimos los resultados obtenidos.

## 2.1- Síntesis de deshidrofenilalanil-(S)-prolinas.

Al igual que para la obtención de ciclopropilaminoácido vía cinamatos, utilizamos oxazolona como elemento de partida. El primer paso de síntesis implica la apertura del anillo de oxazolona con el grupo amino de S-prolina.

### 2.1.1- Reacción de (Z)-4-bencilidén-2-metil(fenil)-5-(4H)-oxazolona con S-prolina.

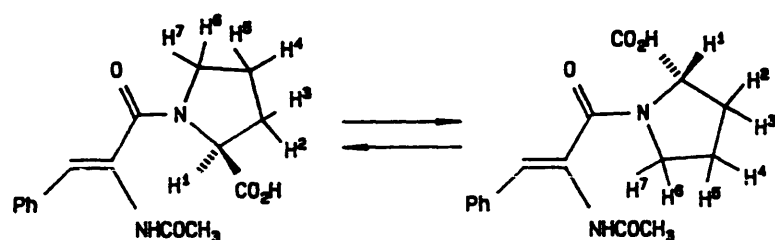
La reacción de adición de S-prolina a (Z)-4-bencilidén-2-metil(fenil)-5-(4H)-oxazolona transcurrió con muy buenos rendimientos para dar la correspondiente (Z)-N-acetil o benzoil-deshidrofenilalanil-(S)-prolina (76, 77) como producto de reacción.



La síntesis de (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona es más sencilla que la de su equivalente acetilado. Sin embargo, existían antecedentes<sup>95</sup> que indicaban que los productos de adición de aminoácidos a oxazolonas N-benzoiladas presentaban problemas de ciclación. Nosotros trabajamos con ambos compuestos, buscando una mayor generalidad del método, así como constatar la posible influencia del grupo benzoilo o acetilo sobre la enantioselectividad de la ciclopropanación.

La estructura de estos compuestos se comprobó por sus espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN e IR.

El compuesto N-acetilado presenta un fenómeno de resonancia dinámica, debido a uno o ambos grupos amido, que se manifiesta fundamentalmente sobre el protón  $\text{H}^1$  de la prolina, que aparece como una señal doble a  $\delta=4.24$  y  $\delta=4.70$  y el grupo NH, que aparece a  $\delta=6.24$  y  $6.02$ . El resto de las señales se muestran poco resueltas, pero no llegan a desdoblarse a temperatura ambiente.



Este fenómeno se manifiesta también en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, en el cual todos los carbonos del anillo de prolina se encuentran desdoblados, al igual que los grupos carbonilo y algunos carbonos aromáticos y del doble enlace.

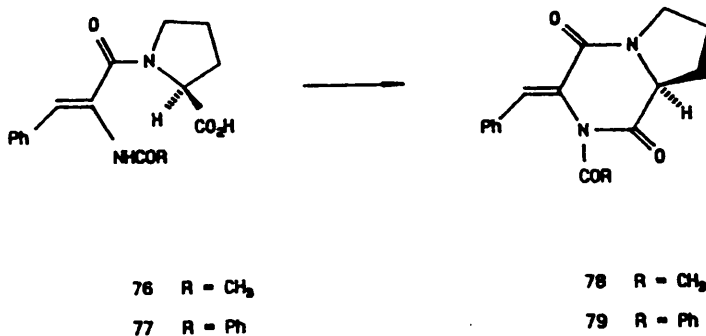
Este efecto no se observó en el derivado benzoilado, probablemente debido a que la energía necesaria para que se de el giro libre sobre el enlace C-N se alcanza por debajo de la temperatura ambiente.

El espectro de IR de estos compuestos presenta la característica banda ancha en el intervalo 3600 a 2600 de los grupos OH carboxílico y NH y tres bandas de grupo carbonilo hacia 1750 en el derivado N-acetilado y 1730 en el compuesto benzoilado. Las señales de amida I aparecen entre 1670 y 1620  $\text{cm}^{-1}$

2.1.2- Formación del anillo de dicetopiperazina. Síntesis de ciclodeshidrofenilalanil-(S)-prolinas.

La síntesis de dicetopiperazinas, a partir de los péptidos anteriormente descritos, consiste en una reacción de ciclación intramolecular, que se puede realizar con agentes deshidratantes, como anhídrido acético o diciclohexilcarbodiimida.

Nosotros llevamos a cabo la ciclación con ambos reactivos y las reacciones transcurrieron con buen rendimiento, si bien con anhídrido acético el producto de reacción se purificaba con mayor facilidad. De esta forma se obtuvieron las dicetopiperazinas ciclo-(Z)-N-acetil (76) y N-benzoildeshidrofenilalanil-(S)-prolina (79).



Como indicamos anteriormente, la sustitución del grupo N-acetilo por N-benzoilo, en este tipo de compuestos, en ocasiones puede originar problemas en la ciclación, ya que el benzoilo exige unas condiciones de reacción más drásticas, lo que puede derivar en la racemización del producto. En nuestro caso esto no ocurrió, y la reacción transcurrió de manera análoga con ambos sustituyentes.

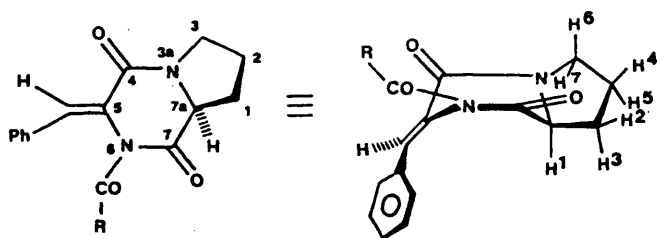


Figura 13

La estructura de estos compuestos se confirmó por sus datos espectroscópicos. Así, en sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN podemos observar las señales propias del anillo de S-prolina. Los protones  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$  y  $\text{H}^5$  (figura 13a) aparecen como multipletes a campo alto, a  $\delta=2.04-2.41$ . Desapantallados por el N en  $\alpha$  aparecen los protones  $\text{H}^6$  y  $\text{H}^7$  a  $\delta=3.59-3.75$  y a campos más bajos el protón  $\text{H}^1$  que origina un triplete a  $\delta=4.33-4.43$ , con una constante de acoplamiento  $J=8.0$  Hz en el producto N-acetilado y  $J=8.1$  Hz en el producto N-benzoilado. El carácter de triplete del  $\text{H}^1$  parece indicar una conformación  $\text{B}_{5,7a}$  (figura 13b), con una conformación del anillo de cinco en los alrededores de un sobre  $^1\text{E}$ , con lo que los ángulos diedros entre  $\text{H}^1$  y  $\text{H}^2$  y  $\text{H}^1$  y  $\text{H}^3$  serían del orden de  $140^\circ\text{C}$  y  $20^\circ\text{C}$ , lo que explicaría que  $J_{1,2}$  y  $J_{1,3}$  sean sensiblemente iguales.

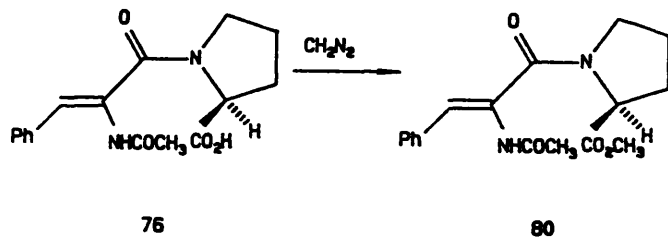
Sus espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN presentan dos singletes a campo alto  $\delta=23.07-23.16$  y  $\delta=27.17-27.22$  correspondientes a los carbonos 1 y 2. Los carbonos 3 y 7a aparecen a campos más bajos,  $44.76-45.36$  y  $59.84-60.15$ , desapantallados por el nitrógeno y carbonilo próximos.

Los espectros de IR de estos compuestos muestran varias señales correspondientes a la vibración de tensión de los grupos carbonilo en el intervalo  $1740-1640\text{ cm}^{-1}$ .

## 2.2- Adición de diazometano a (2)-N-acetildeshidrofenilalanil-(S)-prolina.

Aunque nuestra idea era utilizar las dicetopiperazinas como sustrato quiral, también llevamos a cabo intentos de adición de diazometano sobre el sustrato abierto, estudiando si éste era capaz de dirigir una ciclación enantioselectiva y si mejoraba los resultados obtenidos por la anterior vía de los cinamatos.

El primer paso de la reacción con diazometano fue, obviamente, la esterificación del grupo ácido, obteniéndose el éster metílico de la correspondiente 1-acetildeshidrofenilalanil-(S)-prolina (80). Sin embargo, este sustrato se mostró inerte a una segunda adición de diazocompuesto, incluso a tiempos de reacción muy largos.



Esta falta de reactividad resulta sorprendente, ya que los alrededores de la olefina, en principio, deberían ser similares a aquéllos de los  $\alpha$ -benzamidocinamatos, en los cuales se ha sustituido un grupo éster por amida. Parece lógico pensar que la disminución del efecto electroatrayente del C=O sobre el doble enlace olefínico, debido a la donación por el nitrógeno amídico

del par de electrones solitario, es suficiente para rebajar la electrofilia del carbono en  $\beta$ , hasta el punto de impedir el ataque de diazometano sobre éste.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este compuesto, al igual que su precursor ácido, muestra el típico fenómeno de resonancia dinámica de las amidas, que se manifiesta por un ensanchamiento de todas las señales, que se hacen dobles para el protón  $\text{H}^1$  de la prolina, que aparece a  $\delta=4.64$  y  $\delta=4.90$ , y la señal correspondiente al NH del grupo amida, que origina dos picos a  $\delta=6.19$  y  $\delta=5.98$ .

Este mismo fenómeno se observa en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, apareciendo los carbonos del anillo de prolina como señales dobles, así como los carbonos del doble enlace, que aparecen a  $\delta=120.24$  y  $\delta=121.60$  el carbono cuaternario y  $\delta=130.03$  y  $130.53$  el terciario. Asimismo, se aprecia una señal doble debida a un grupo carbonilo a  $\delta=173.50$ .

Su IR está de acuerdo con la estructura propuesta, mostrando las bandas de vibración de tensión de NH libre a 3450 y asociada en el intervalo 3260-3100. Los grupos carbonilo aparecen como cuatro bandas intensas entre 1750 y 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.3- Ciclopropanación vía reacciones de adición a olefinas.

La síntesis de ciclopropanos por reacciones de adición a olefinas se puede clasificar según la naturaleza del compuesto que se adiciona. A continuación se detallan las más importantes:

#### A) Adición de metileno.

En este grupo se incluye la reacción de Simmons-Smith, en la cual el reactivo se genera por reacción de diiodometano y par Zn/Cu, o bien diiodometano y dietilzinc. Es una reacción muy versátil, en la cual la transferencia de metileno usualmente ocurre estereoespecíficamente y en general está libre de reacciones secundarias, tales como isomerización de olefinas e inserción en enlaces C-H. Sin embargo, presenta el inconveniente

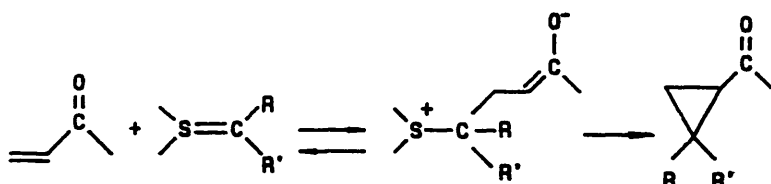


de que la presencia de grupos electroattractores sobre el doble enlace retardan la reacción, lo cual hace poco indicado su uso con nuestros sustratos.

Podemos incluir aquí también la adición de carbeno generado por descomposición de diazometano, bien térmica o fotolíticamente o por adición de catalizadores. El metileno ( $\text{:CH}_2$ ) así generado es altamente reactivo, lo cual ocasiona un gran número de reacciones secundarias. Mayor interés tiene la descomposición catalítica (ver pag 50) que evita las reacciones laterales. Esta descomposición se lleva a cabo fundamentalmente con catalizadores de cobre y acetato de paladio y, como indicamos anteriormente, la reacción de adición a olefinas transcurre por un mecanismo diferente a la adición de diazometano que va vía pirazolinás.

#### B) Adición de iluros.

La adición de iluros, generalmente de azufre, es sabido que tiene lugar sobre sistemas capaces de dar reacciones de Michael. En este caso, cuanto mayor es el efecto electroattractor sobre el doble enlace, mejores resultados se obtienen.



La reacción transcurre por pasos, con formación de un intermedio zwitteriónico. No es por tanto una reacción estereoespecífica. No obstante, la ciclo- propanación se puede llevar a cabo de forma enantioselectiva, mediante el uso de

iluros ópticamente activos<sup>97</sup> o bien con aceptores de Michael con sustituyentes quirales<sup>98</sup>. En este caso, el ataque del iluro se da por la cara menos impedida del doble enlace y la consiguiente ciclación tiene lugar en la conformación que minimiza las repulsiones antienlazantes.

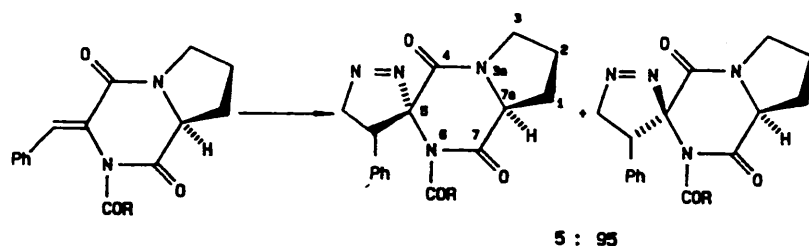
C) Ciclopropanación con diazocompuestos vía 1-pirazolinas.

Los diazocompuestos han sido ampliamente utilizados para la síntesis de ciclopropanos, bien como fuente de carbenos o como precursores de 1-pirazolinas, compuestos que, por extrusión de nitrógeno, conducen a los ciclopropanos. Estas 1-pirazolinas pueden no ser aislables, bien porque la reacción de eliminación de nitrógeno sea más rápida que la adición del diazocompuesto, bien porque isomerizan a 2-pirazolinas, cuando los hidrógenos unidos al carbono adyacente al nitrógeno poseen carácter suficientemente ácido. Como expusimos en la pag 48, el mecanismo de esta reacción consiste en una cicloadición 1,3-dipolar y transcurre estereoespecíficamente, con conservación de la isomería de la olefina.

En nuestro caso éste es el método que mejores resultados ha dado y es el que exponemos en primer lugar.

2.3.1- Síntesis de 6-acetil y 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'(4'-fenil-1'-pirazolinas).

La adición de diazometano a las correspondientes dicetopiperazinas 78 y 79, a temperatura ambiente, en disolución bencénica, condujo a las correspondientes 1-pirazolinas (81 y 82) con buenos rendimientos, en una relación diastereomérica superior al 95%, que se determinó por <sup>1</sup>H-RMN sobre las señales de los protones de CH<sub>2</sub>N=N de la mezcla de pirazolinas.



78 R = CH<sub>3</sub>

79 R = Ph

81a R = CH<sub>3</sub>

82a R = Ph

81b R = CH<sub>3</sub>

82b R = Ph

El diastereoisómero mayoritario se purificó por recristalización y su configuración se asignó en base a los datos de <sup>1</sup>H-RMN (Ver pag. 106). Su configuración absoluta fue posteriormente confirmada mediante un estudio de rayos-X de uno de sus derivados, el compuesto (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2-fenilciclopropano] (86) (Ver pag. 111) que deriva del isómero 3S,4S de la pirazolina, bajo la razonable suposición de que no existe inversión de la configuración durante la descomposición fotolítica.

En cuanto al diastereoisómero minoritario, se pudo aislar por cromatografía en columna en proporciones del 2-3%. La estructura de este compuesto se asignó tentativamente al isómero 3R,4R de la pirazolina, resultante de la cicloadición de diazometano por la cara menos favorecida de la olefina.

La formación casi exclusiva del isómero 3S,4S- se puede explicar atendiendo al mecanismo de la reacción y a la existencia de una conformación preferida en el sustrato.

La adición de diazoderivados a olefinas transcurre por un mecanismo de cicloadición 1,3-dipolar. Estudios teóricos indican que el estado de transición es coplanar<sup>99</sup>, con un ligero

doblamiento del enlace C-N-N, es decir, que la disposición molecular en el estado de transición tiende a ser la que va a adoptar el aducto final. El diazocompuesto mantiene el carácter de alilanión, que es el que entra en contacto con el dipolarófilo, existiendo una pequeña transferencia de carga desde el dipolo al alqueno, siendo el grado de formación del enlace C-C ligeramente más avanzado que el del enlace C-N.

Por su parte, tanto el sustrato como el aducto adoptan una conformación bote  $B_{5,7a}$  (figura 14), como se deducía de sus datos de  $^1\text{H-RMN}$  (Ver pag. 97)

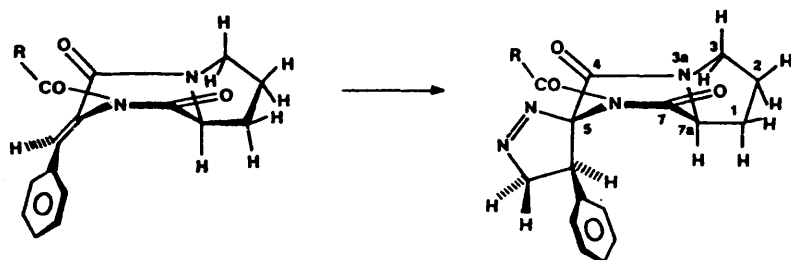
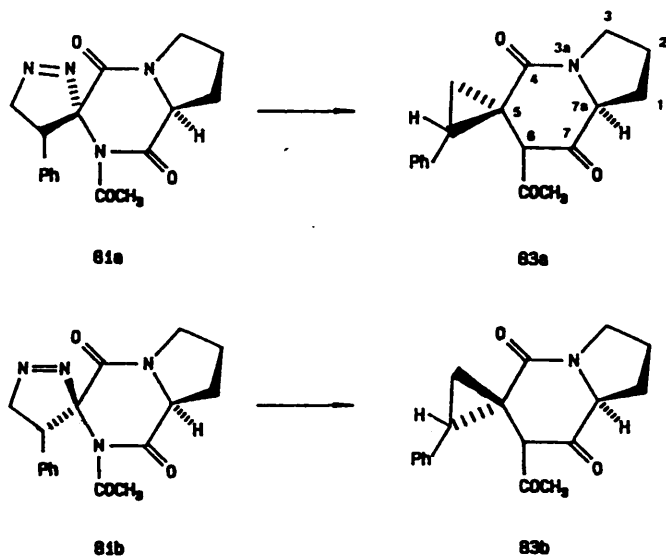


Figura 14

Esta conformación muestra dos caras estereoelectrónicamente diferenciadas, siendo la cara superior mas "negativa", debido a los oxígenos de los grupos carbonilo del grupo acetilo o benzilo y el carbonilo del propio anillo de dicetopiperazina.

Por su parte el diazometano, como ya hemos visto, mantiene su carácter alilaniónico, con una carga positiva sobre el nitrógeno, que conserva al entrar en contacto con el dipolarófilo. Debe existir un efecto electroattractor entre esta cara superior "negativa" y los átomos de nitrógeno, favoreciendo el estado de transición que conduce a las pirazolininas 3S,4S.

2.3.2- Síntesis de 6-acetil y 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-(2'-fenilciclopropanos).

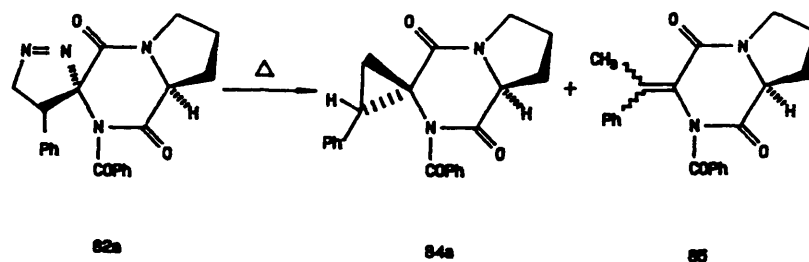


ESQUEMA 30

La fotólisis de las N-acetil pirazolinás, en las condiciones habituales, (esquema 30) condujo a los correspondientes 6-acetil-espirociclopropanos (83a y 83b) con rendimientos del 90%, no observándose ningún otro producto de reacción.

Esta misma reacción sobre las N-benzoil-pirazolinás, sólo permitió obtener los ciclopropil derivados con un rendimiento muy bajo, lo que nos llevó a intentar una descomposición térmica de aquéllas, por calefacción a reflujo en tolueno, que ya se había mostrado útil con otros sustratos. Sin embargo, la descomposición térmica de (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-[4'-fenil-1'-pirazolina] (82a) no mejoró los resultados obtenidos, ya que condujo al ciclopropil derivado (84a) con un

rendimiento similar al obtenido en la descomposición fotolítica (25%).



En este caso se aisló, además, otro producto de reacción, el compuesto metilado: Ciclo-N- benzoil-2-metil-deshidrogenilalanil-(S)-prolina (85) obtenido por extrusión de nitrógeno con migración de un protón del C-4 al C-5 y con un rendimiento similar al producto de ciclopropanación. Este comportamiento es habitual en este tipo de reacciones.

Es de destacar que el ciclopropilderivado mayoritario obtenido por esta vía es el enantiómero contrario al enantiómero mayoritario obtenido por la ruta de los cinamatos (ver pag. 90), lo cual permite obtener cualquiera de los dos posibles enantiómeros del ciclopropilaminácido de forma enantioselectiva, aunque con resultados muy superiores para el enantiómero obtenido vía dicetopiperazinas.

### 2.3.3- Otros intentos de ciclopropanación.

La reacción de ciclopropanación se intentó también por adición de diazometano en presencia de un catalizador y por

adición de un iluro de azufre.

En el primer caso, la reacción se intentó con dos catalizadores diferentes, cloruro cuproso y acetato de paladio, en las condiciones habituales, recuperándose en ambos casos la olefina de partida inalterada.

La reacción con metiluro de dimetilsulfoxonio se llevó a cabo en condiciones de transferencia de fase, para evitar el uso de hidruro sódico, que podría alterar la quiralidad del sustrato. Se obtuvo así el derivado N-desacetilado, que no evolucionó posteriormente, aunque se forzaron las condiciones de reacción.

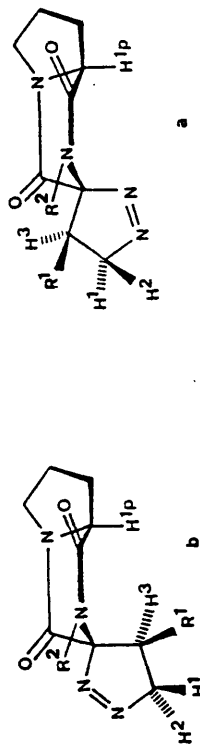
#### 2.3.4- Espectros de RMN de protón y carbono e IR de pirazolinas y ciclopropilos derivados de ciclo-N-acetil y N-benzoil-deshidrogenilalanil-(S)-prolina:

En la tabla 4 se recogen los datos más relevantes de  $^1\text{H}$ -RMN referentes a las pirazolinas 81 y 82. Estos valores han sido optimizados mediante un programa iterativo (Ver parte experimental). A título ilustrativo, en las figuras 15, 16, 17 y 18 se muestran los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las pirazolinas 81a y 81b y sus correspondientes ciclopropil derivados 83a y 83b, respectivamente.

Bajo el supuesto de que la cicloadición 1,3-dipolar debe producirse mayoritariamente por la cara exo, en la figura 19 se han representado las estructuras probables para las pirazolinas mayoritarias y minoritarias.

Los protones geminales ( $\text{H}^1$  y  $\text{H}^2$ ) vecinales al grupo -N=N- aparecen en todos los casos entre 5.1 y 5.3 ppm, mientras que el  $\text{H}^3$  muestra valores a campo mucho más alto (3.50 ppm) en los isómeros mayoritarios (81b, 82b) que en los minoritarios (4.95 ppm). Del estudio de los modelos moleculares (Ver figura 19) se desprende que ello puede ser debido, en el segundo caso, a un fuerte desapantallamiento producido por la proximidad del grupo carbonilo en 4 al  $\text{H}^3$ . Los protones geminales, situados en ambos casos en la parte externa de la molécula, no se ven grandemente

Tabla 4: Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento  
vecinales de pirazolin-espíro-dicetopiperazinas.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	J <sub>12</sub>	J <sub>13</sub>	J <sub>23</sub>	H <sup>1p</sup>
81a	Ph	Ac	5.246	5.196	4.954	-18.1	9.0	9.1	4.896
81b	Ph	Ac	5.278	5.104	3.660	-18.1	9.0	8.0	3.816
82a	Ph	Bz	5.315	5.205	5.043	-18.1	9.2	9.4	4.963
82b	Ph	Bz	5.366	5.084	3.699	-18.1	8.8	8.9	3.397
94a	In	Bz	5.356	5.132	5.138	-18.1	9.2	9.1	4.857
94b	In	Bz	5.466	5.107	4.078	-18.1	9.2	8.7	3.435

In = N-acetil-3-indolillo Bz = Benzóilo



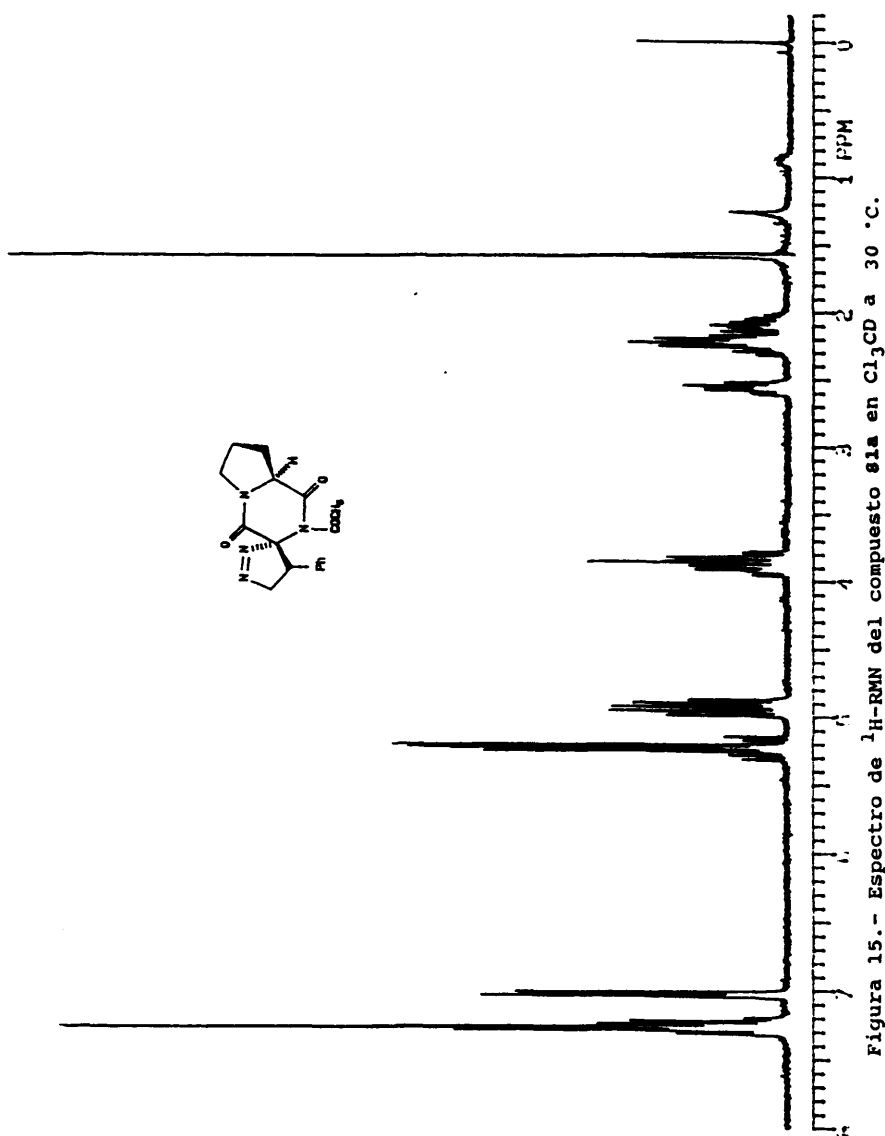


Figura 15.- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **81a** en  $\text{CDCl}_3$  a  $30^\circ\text{C}$ .

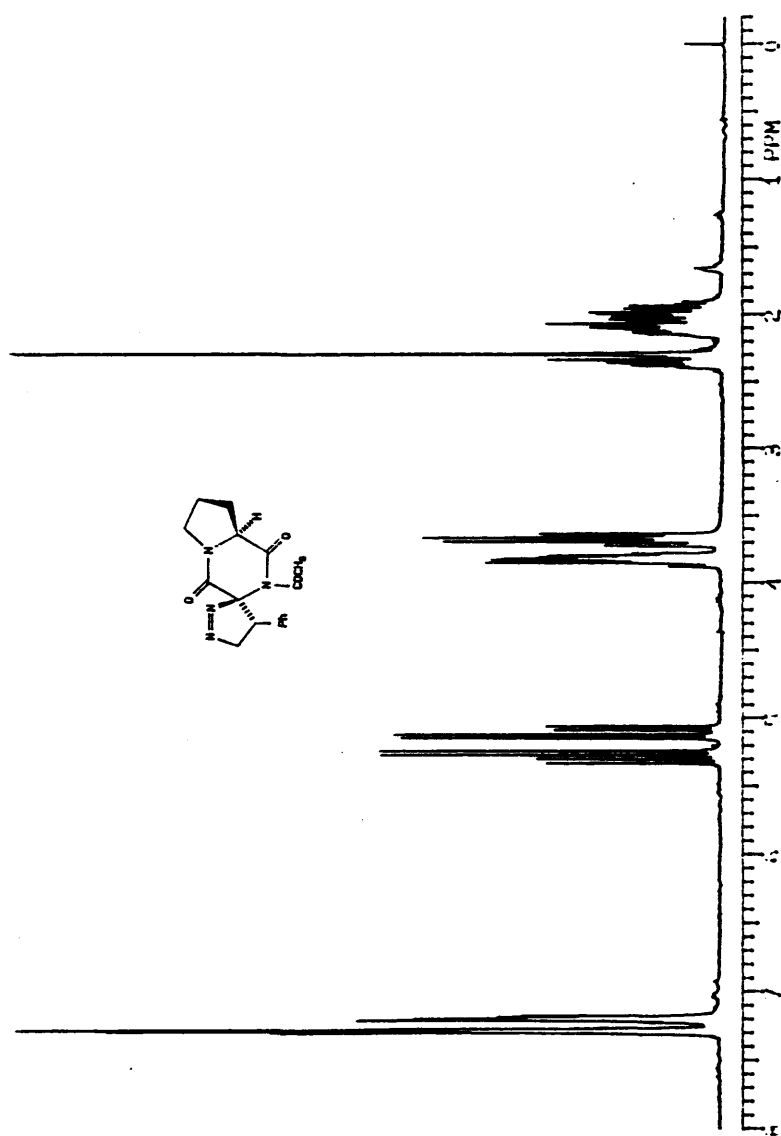


Figura 16.- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 81b en  $\text{CDCl}_3$  a  $30^\circ\text{C}$ .

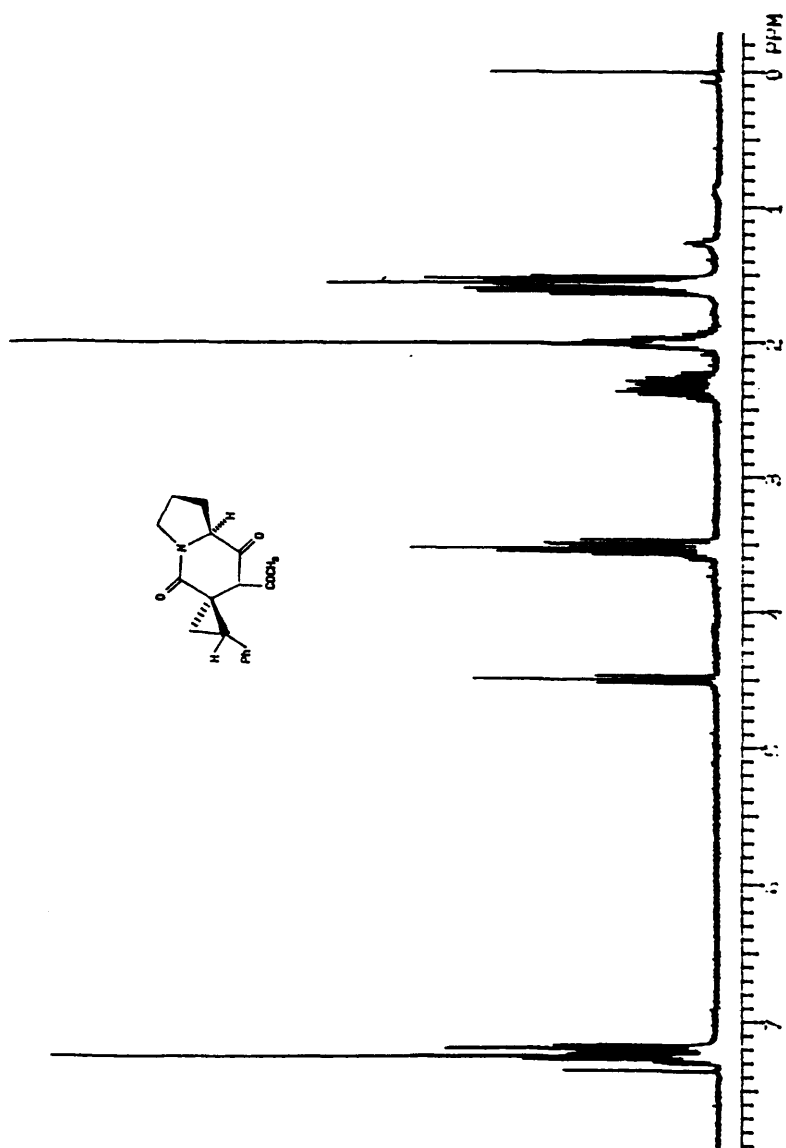
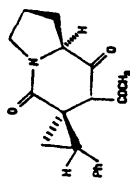


Figura 17.- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del espirociclopropil derivado  
minoritario 83a en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  a  $30^\circ\text{C}$ .

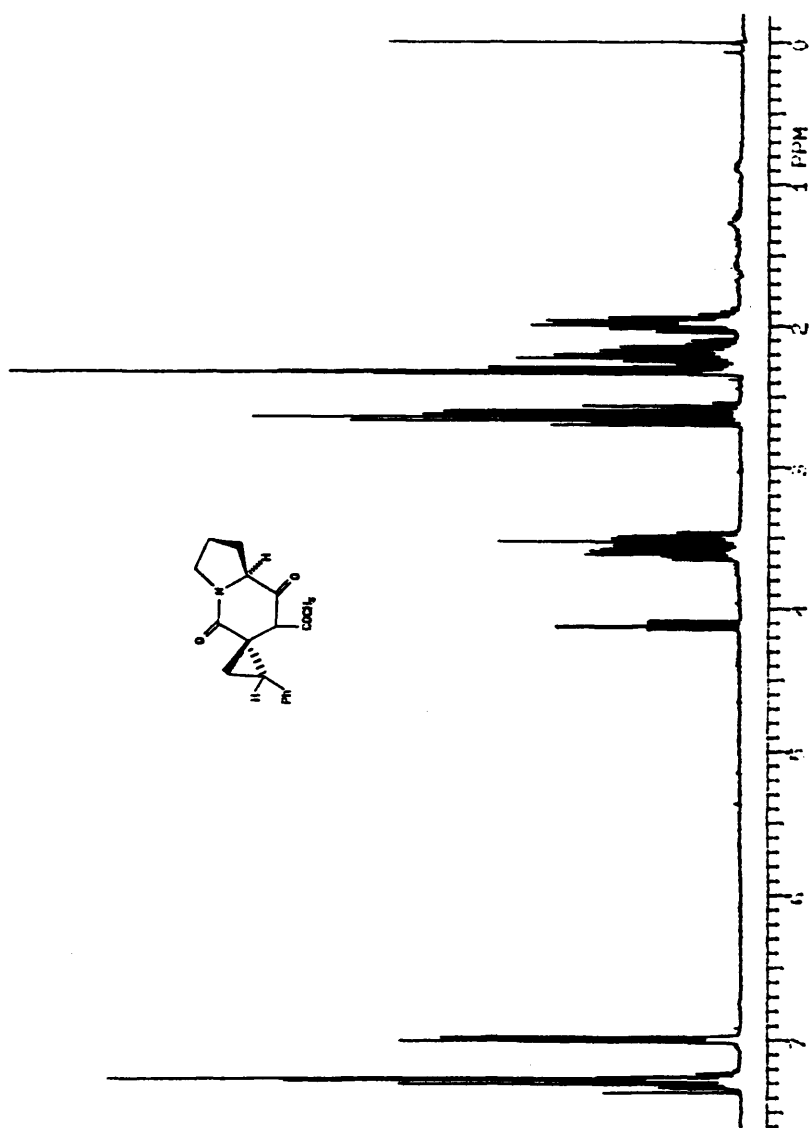
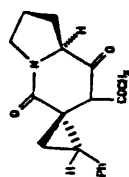


Figura 18.- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del espirociclopropil derivado  
mayoritario 83b en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  a  $30^\circ\text{C}$ .

influenciados por el cambio configuracional, y sus valores son muy parecidos en cualquier caso.

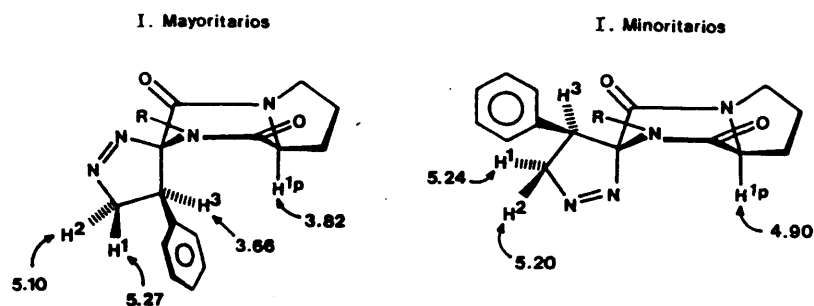


Figura 19

Un apoyo adicional a esta interpretación de la estereoquímica lo constituye el desplazamiento químico del protón angular de la prolina ( $H^{1p}$ ). En los isómeros minoritarios (81a, 82a) aparece a  $\delta = 4.90$ , mientras en los mayoritarios da una señal a  $\delta = 3.90$  ppm. Este fuerte apantallamiento debe estar causado por el efecto anisotrópico del anillo aromático, que se encuentra muy próximo en los últimos. Todos estos factores están de acuerdo con nuestra hipótesis de una configuración 3'S,4'S para los isómeros 81b y 82b y una 3'R,4'R para los minoritarios 81a y 82a.

Por lo que se refiere a las constantes de acoplamiento, tanto la cis como la trans tienen valores elevados, entre 8 y 9.4 Hz, lo que apunta hacia una disposición como la mostrada en la figura 20, con una conformación predominante del anillo de pirazolina en los alrededores de un sobre  $E_4$  en los isómeros mayoritarios y uno  $^4E$  en los minoritarios, y con una disposición cuasi-ecuatorial del anillo aromático en todos los casos.

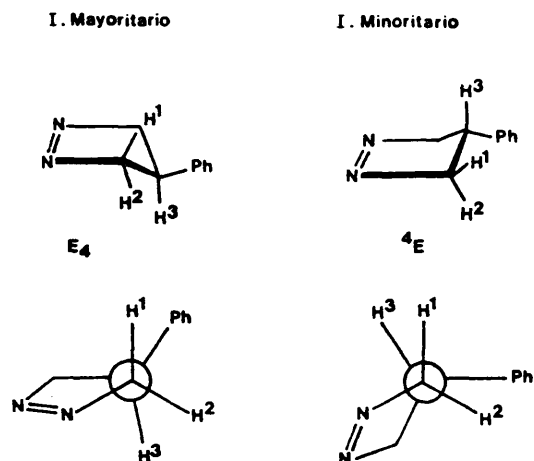
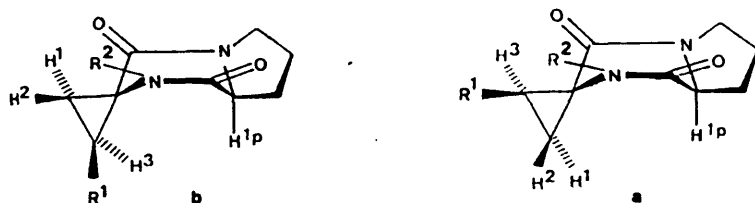


Figura 20

Los protones ciclopropanicos forman sistemas ABX o AMX, y sus valores  $^1\text{H}$ -RMN han sido optimizados, como lo fueron los de las pirazolinas. Estos valores optimizados son los que se muestran en la tabla 5 y en la figura 21.

La asignación de estructuras se ha hecho en base a los desplazamientos químicos de estos protones, de manera similar a la indicada para los derivados espiropirazolinicos. En efecto, en los compuestos mayoritarios (83b y 84b) el protón  $\text{H}^3$  aparece a campo más alto ( $\delta = 2.66-2.83$ ) que en los minoritarios 83a y 84a, en los que resuena hacia  $\delta = 3.49-3.57$ , probablemente debido al fuerte desapantallamiento producido por el C=O en posición 4 en estos últimos. Al protón  $\text{H}^1$  le ocurre lo contrario, y está más apantallado en los productos minoritarios ( $\delta = 1.54-1.63$ ) que en los mayoritarios ( $\delta = 2.59-2.67$ ), en los que se encuentra próximo

Tabla 5: Datos de  $^1\text{H}$ -RMN correspondientes a las ciclopropil-espiro-dicetopiperazinas.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	J <sub>12</sub>	J <sub>13</sub>	J <sub>23</sub>	H <sup>1p</sup>
83a	Ph	Ac	1.540	1.625	3.494	-5.4	10.0	7.9	4.511
83b	Ph	Ac	2.593	2.312	2.664	-7.4	10.0	7.8	4.110
84a	Ph	Bz	1.632	1.876	3.568	-5.2	9.8	8.2	4.546
84b	Ph	Bz	2.669	1.941	2.831	-8.0	9.8	7.9	4.362
86	Ph	H	2.287	1.397	2.742	-6.5	9.8	7.7	4.090
89	Ph	Boc <sup>*</sup>	2.372	2.244	2.774	-7.6	9.8	7.3	3.740
95a	In	Bz	1.801	1.834	3.556	-5.0	9.9	8.3	4.517
95b	In	Bz	2.802	1.930	2.841	-8.3	10.0	8.6	4.374
97	In	H <sup>**</sup>	2.348	1.821	2.749	-5.7	9.7	7.4	3.563
98	In	Boc	2.615	1.928	2.689	-7.2	10.1	7.4	3.936

In = N-acetil-3-indolilo. Bz = benzoilo

<sup>\*</sup> Espectro registrado en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>

<sup>\*\*</sup> Espectro registrado en piridina-d<sub>5</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

al mismo carbonilo. El protón  $H^2$  en estos mismos compuestos ( $\delta = 1.94-2.31$ ) se halla desapantallado por el grupo N-acilo, a juzgar por el desplazamiento a campo alto que tiene lugar en el derivado desacetilado (86) ( $\delta = 1.40$ ).

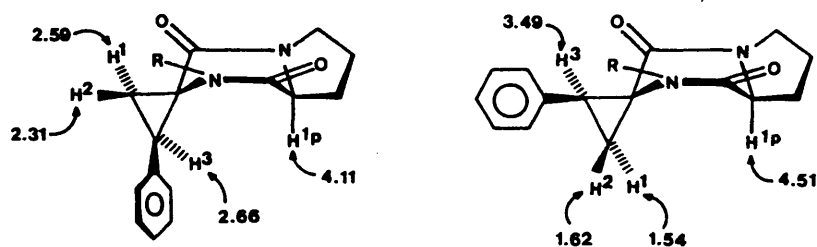


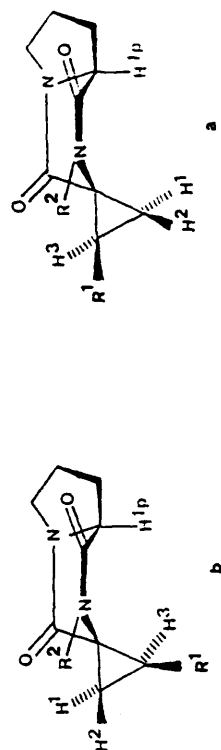
Figura 21

El protón angular del anillo de prolina ( $H^{1P}$ ), se ve afectado en los espirociclopropanos por la anisotropía del anillo aromático, y se ve desplazado a campo alto en los estereoisómeros mayoritarios 83b y 83a. Cuando el grupo acilo es aromático (derivado 84a y 84b) las diferencias son muy pequeñas, quizá porque en presencia de un segundo anillo aromático tengan lugar efectos anisotrópicos cruzados.

Esta asignación parece confirmarse por sus espectros de  $^{13}C$ -RMN. Como se observa en la tabla 7, la máxima diferencia en los desplazamientos de los carbonos en ambos diastereoisómeros se da en los carbonos ciclopropánicos  $CHPh(C^1)$  y  $CH_2(C^2)$ , tanto en los derivados N-acetilados como N-benzoilados. Este hecho se podría explicar por la influencia del grupo carbonilo sobre los carbonos espacialmente próximos. Efectivamente, el cono de apantallamiento del carbonilo correspondiente a la amida cae por debajo del carbono del grupo  $CH_2$  ( $C^2$ ) en el isómero mayoritario y del carbono del grupo  $CHPh$  ( $C^1$ ) en el minoritario, esto explicaría que el  $C^1$  aparezca a  $\delta$  más altos y el  $C^2$  a  $\delta$  más bajos



Tabla 7: Desplazamientos de carbono correspondientes a las ciclopropil-espíro-dicetopiperazinas.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	CH <sub>2</sub>	CHR <sup>1</sup>	C	C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>7a</sub>
83a	Ph	Ac	19.90	26.	46.57	23.73 27.26	44.64	61.26
83b	Ph	Ac	15.63	36.65	46.81	23.53 27.48	44.85	60.52
84a	Ph	Bz	19.41	26.38	48.29	23.78 26.61	45.06	60.28
84b	Ph	Bz	14.65	34.43	47.63	23.54 26.78	45.31	59.74
89	Ph	Boc	15.60	32.70	47.57	23.54 27.11	45.04	60.21
95a	In	Bz	17.48	19.96	49.32	23.56 26.70	45.26	59.85
95b	In	Bz	15.28	25.38	48.62	23.35 26.88	45.73	59.01
98	In	Boc	17.20	23.	48.00	23.53 27.00	45.19	60.05

In = N-acetil-3-indolilo. Bz = benzóilo.

en el isómero 1R,2R (83b, 84b) que en el isómero 1S,2S (83a, 84a).

Este razonamiento es igualmente válido para las pirazolinas (Ver tabla 6), observándose que en el compuesto mayoritario (81b), que correspondería al diastereoisómero 3S,4S, el carbono CHPh aparece más desapantallado.

En cuanto al espectro IR de estos compuestos, ambos isómeros presentan varias bandas correspondientes a la vibración de tensión del grupo carbonilo que aparecen en el intervalo 1740 - 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

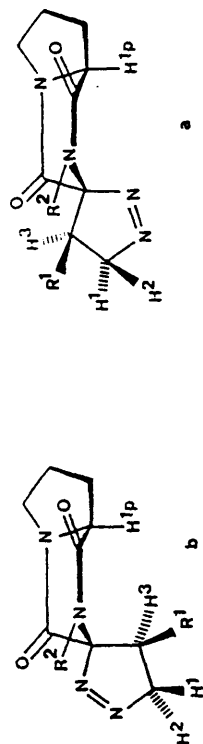
#### 2.4- Síntesis de (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (86).

Este producto se obtuvo por desacetilación o desbenzoilación de las respectivas 6-acetil y 6-benzoil ciclopropil dicetopiperazinas. La reacción de desacetilación se realizó por una hidrólisis ácida, en condiciones suaves (HCl 2N y temperatura= 60 °C) y transcurrió con buen rendimiento para dar el ciclopropil derivado buscado (86). En estas condiciones, no se observó hidrólisis del anillo de dicetopiperazina.

La reacción de desbenzoilación se llevó a cabo de forma diferente. La hidrólisis ácida exige unas condiciones más drásticas de pH y temperatura que la de su equivalente acetilado, que causan la ruptura del anillo de dicetopiperazina. Fué necesario realizar una hidrólisis básica, que se llevó a cabo en condiciones de transferencia de fase, proporcionando un producto cuyas características espectroscópicas y analíticas coincidían con el producto precedente de la N-desacetilación.

Este producto es altamente estable, como lo muestra la extremada resistencia a experimentar transformaciones. Asimismo, presenta un elevado punto de fusión y una gran insolubilidad, lo que indica la existencia de fuertes interacciones intermoleculares, que se confirmaron posteriormente, para el estado sólido, mediante espectroscopía de rayos-X.

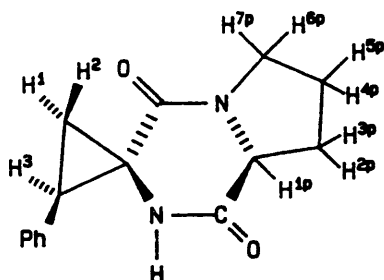
Tabla 6: Valores de desplazamientos de carbono correspondientes  
a las pirazolin-espиро-dicetopiperazinas.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	CH <sub>2</sub>	CHR <sup>1</sup>	C	C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>7a</sub>
81a	Ph	Ac	81.02	38.52	107.47	22.38 28.93	46.95	59.36
81b	Ph	Ac	84.25	46.06	104.90	22.04 29.56	46.06	58.55
82b	Ph	Bz	84.75	46.75	104.50	22.17 29.79	45.86	58.52
94a	In	Bz	82.74	31.36	108.25	22.37 29.35	46.86	59.43
94b	In	Bz	85.05	36.00	105.22	21.82 29.41	45.97	58.58

In = N-acetil-3-indolilo.

Bz = benzilo



86

La estructura de la espirodicetopiperazina 86 se confirmó en base a sus datos de  $^1\text{H}$ -RMN. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este compuesto presenta, además de las señales típicas del anillo de prolina, tres grupos de señales correspondientes al anillo de ciclopropano. Estas señales aparecen como tres dobles dobletes a campo alto. El protón más desapantallado corresponde al  $\text{H}^3$  en posición  $\alpha$  del Ph, que aparece a  $\delta=2.74$ . Los otros dos protones aparecen  $\text{H}^1$  a  $\delta=2.29$  y  $\text{H}^2$  a  $\delta=1.40$  con unas constantes de acoplamiento  $J_{\text{cis}}=9.8$ ,  $J_{\text{trans}}=7.7$  y  $J_{\text{gem}}=6.5$  Hz. Como indicamos anteriormente (Ver pag. 109) el protón  $\text{H}^2$  se halla apantallado con respecto a su equivalente acetilado.

Su espectro de IR presenta la señal de vibración de tensión de NH a 3210 y las bandas de vibración de los grupos carbonilo a 1690 para la amida secundaria y a 1650 la amida terciaria.

Sobre este compuesto se realizó un estudio de rayos X, que se llevó a cabo en el Departamento de Rayos X del Instituto de Química-Física Rocasolano, por C. Foces-Foces y F. H. Cano, que permitió determinar la configuración absoluta de la molécula y,

en consecuencia, la de sus precursores y derivados.

En la tabla 8 se muestran las principales características geométricas de este compuesto que se pueden observar también en las figuras 22 y 23.

En esta estructura podemos destacar la diferente planaridad en torno a N-3 y N-6, cuyos ángulos suman  $358.6(2)$  y  $359.7(20)^\circ$ , respectivamente.

La conformación del anillo de seis miembros es, en efecto, un bote  $B_{5,7a}$  algo distorsionado, más plegado alrededor de C-7. En cuanto al anillo de cinco miembros, presenta una conformación de sobre, bastante regular, hundido en C-1 ( $^1E$ ). El anillo de ciclopropano posee una estructura también prácticamente regular, siendo el ángulo formado por los planos C5-C2'-C3' y N6-C5-C4 de  $84.9(2)^\circ$ . Asimismo, la diferencia de torsión entre N3A-C4-C5-C3'/C2' y C7-N6-C5-C3'/C2' y la correspondiente tensión interna N3A-C4-C5-N6, C7-N6-C5-C4 es  $146^\circ$ . El anillo de fenilo se dispone de forma que la torsión C2''-C1''-C2'-C3' es prácticamente nula.

En base a estos datos, apoyándonos en el carácter S del átomo C7a, carbono asimétrico de la prolina, se ha establecido la configuración R para los carbonos C5 y C2', que corresponde a una estructura 1'R,2'R.

En cuanto a la estructura cristalina, la molécula se empaqueta en forma de cadenas a lo largo del eje b, observándose interacciones entre el átomo de oxígeno O4 de cada molécula y el protón del grupo amido y, curiosamente, del O7 con un átomo de hidrógeno geminal del ciclopropano (Fig. 23). Estas interacciones afectan al grupo carbonilo, elongando el enlace C=O y haciendo el ángulo N-C-C menor de  $120^\circ$ .

Este alto número de interacciones explican el elevado punto de fusión, así como la gran insolubilidad de esta molécula.

Tabla 8: Parámetros geométricos selectos del compuesto 86,  
calculados por espectroscopia de rayos X (Å, °).

C1-C2	1.528(5)	C1-C7A	1.514(4)
C2-C3	1.528(5)	C3-N3A	1.468(4)
N3A-C4	1.333(3)	N3A-C7A	1.468(4)
C4-C5	1.501(4)	C4-O4	1.236(4)
C5-N6	1.433(3)	C5-C2'	1.540(4)
C5-C3'	1.486(3)	N6-C7	1.347(3)
C7-C7A	1.511(4)	C7-O7	1.228(4)
C2'-C3'	1.493(4)	C2'-C1''	1.487(4)
C2-C1-C7A	103.4(3)	C1-C2-C3	105.5(3)
C2-C3-N3A	103.5(3)	C3-N3A-C7A	112.4(2)
C3-N3A-C4	124.8(3)	C4-N3A-C7A	121.4(2)
N3A-C4-O4	123.5(3)	N3A-C4-C5	112.9(2)
C5-C4-O4	123.6(2)	C4-C5-C3'	120.1(3)
C4-C5-C2'	113.7(3)	C4-C5-N6	114.7(2)
C2'-C5-C3'	59.1(2)	N6-C5-C3'	117.6(3)
N6-C5-C2'	120.6(2)	C5-N6-C7	121.4(2)
C5-N6-H6	117(3)	C7-N6-H6	122(3)
N6-C7-O7	123.8(2)	N6-C7-C7A	113.2(2)
C7A-C7-O7	123.0(2)	N3A-C7A-C7	109.3(2)
C1-C7A-C7	115.7(2)	C1-C7A-N3A	103.4(2)
C5-C2'-C1''	121.6(3)	C5-C2'-C3'	58.7(2)
C3'-C2'-C1''	124.1(3)	C5-C3'-C2'	62.3(2)
C4-N3A-C7A-C7	-48.9(3)	C7A-N3A-C4-C5	11.3(4)
N3A-C4-C5-N6	31.2(3)	C4-C5-N6-C7	-35.9(3)
C5-N6-C7-C7A	-3.2(3)	N6-C7-C7A-N3A	42.9(3)
C2-C1-C7A-N3A	-32.4(3)	C7A-C1-C2-C3	33.5(3)
C1-C2-C3-N3A	-21.0(3)	C2-C3-N3A-C7A	0.3(3)
C3-N3A-C7A-C1	20.5(3)	C2-C1-C7A-H7A	85(2)
C2-C1-C7A-C7	-151.7(3)	N3A-C4-C5-C2'	-113.2(3)
N3A-C4-C5-C3'	180.0(3)	C4-C5-C2'-C1''	134.5(3)
N6-C5-C2'-C1''	-7.6(4)	C5-C2'-C1''-C2''	76.9(4)
C2'-C5-N6-C7	105.9(3)	C3'-C2'-C1''-C2''	5.7(5)
C1''-C2'-C3'-C5	109.2(3)	C3'-C5-C2'-C1''	-113.4(3)
C3'-C5-N6-C7	174.5(3)	H2'-C2'-C3'-C5	-100(2)
N6.....O4i	2.868(3)	C3'.....O7ii	3.299(4)
N6-H6	0.79(4)	C3'-H3B'	0.94(4)
H6.....O4i	2.08(4)	H3B'.....O7ii	2.38(4)
N6-H6.....O4i	176(4)	C3'-H3B'.....O7ii	166(3)

i = -x, 1/2y, -z

ii = -x, -1/2+y, -z

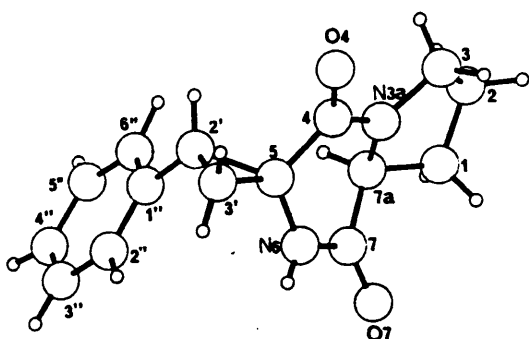


Figura 22.- Vista de la conformación molecular de (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (**86**).

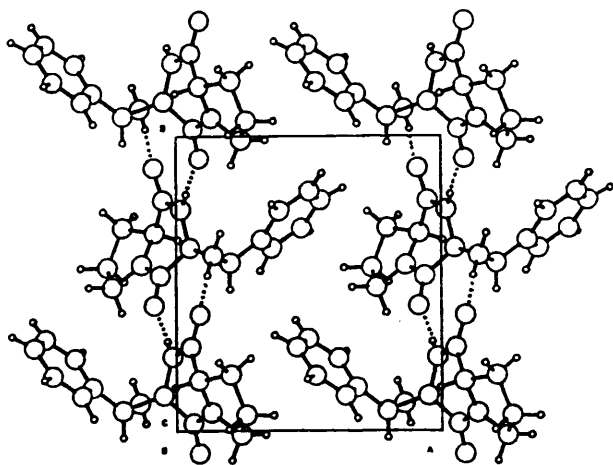
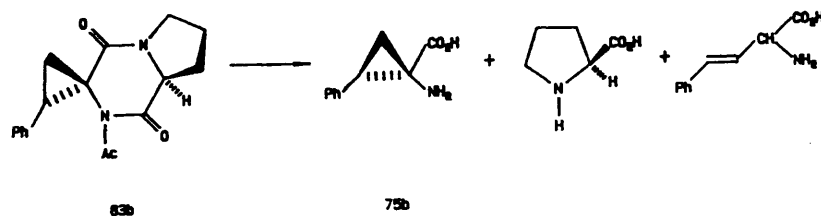


Figura 23.- Empaquetamiento en el cristal del compuesto **86**, visto a lo largo del eje c.

## 2.5- Síntesis de ácido (1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico.

La hidrólisis en condiciones ácidas de la 6-acetil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2-fenilciclopropano] (83b) condujo con buen rendimiento a la mezcla de los aminoácidos S-prolina y (1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico (75b). Se obtuvo, además, como producto secundario, alrededor de un 5% de estirilglicina, que ya se había detectado en la hidrólisis de ciclopropil derivados similares<sup>100</sup>.



La separación de S-prolina y el fenilciclopropilaminoácido es sencilla, ya que la prolina es soluble en medio acuoso, a cualquier pH. Se trata, pues, de precipitar el ciclopropilaminoácido, llevando la disolución a su pH isoelectrico, mientras que la S-prolina queda en disolución, y se puede recuperar por eliminación del disolvente a vacío y cristalización de EtOH. Comprobamos así que no se había producido recemización a lo largo de todo el proceso.

En cuanto a la estirilglicina, se separó del ciclopropilaminoácido por cristalización de la mezcla de los correspondientes hidroccloruros en etanol/éter etílico.

Este método de purificación es el que mejores resultados



produjo, ya que todos los intentos de separación a través de columnas de intercambio iónico con resinas sulfónicas llevaron a la descomposición del ciclopropilaminoácido.

El ciclopropilaminoácido así obtenido es el isómero 1R,2R, como se deduce de los datos de  $^1\text{H}$ -RMN y rayos X de su precursor (86), dado que durante el proceso de hidrólisis los centros quirales no deben resultar afectados. Sus características físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas para el aminoácido minoritario, obtenido vía cinamatos quirales (Ver pag. 90).

La reacción de hidrólisis se intentó también en medio básico, en un esfuerzo por evitar la formación de estirilglicina y hacer el método de síntesis extensible a sustratos sensibles al medio ácido. Sin embargo, incluso en condiciones de reacción relativamente suaves (KOH 2N) se observó descomposición del producto de reacción.

Existen antecedentes<sup>101</sup> de que la hidrólisis en medio básico de derivados de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos da mejores rendimientos cuando el grupo amino se encuentra protegido como terc-butoxicarbonilo. Esto nos llevó a intentar la hidrólisis del compuesto 6-terc-butoxicarbonil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano], cuya síntesis se expone en la pág. 124. Al igual que en el caso anterior, a pesar de que el grupo amino se encontraba protegido en forma de carbamato, la hidrólisis condujo a la descomposición del producto de reacción.

#### 2.6- Síntesis de N-[(1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina (87).

En el apartado anterior hemos visto que la ruptura del anillo de dicetopiperazina permitía liberar el ciclopropilaminoácido y S-prolina. Si esta reacción se llevara a cabo en condiciones controladas, de forma que se rompiera selectivamente uno de los enlaces peptídicos, sería posible obtener un dipéptido. Los esfuerzos realizados en este sentido se detallan a continuación.



87

$$\text{DCP} \xrightarrow{k_1} \text{dipeptido} \xrightarrow{k_2} \text{aminoácidos}$$

Asimismo, se observa que a pH básico el equilibrio DCP  $\rightleftharpoons$  di péptido está desplazado hacia la formación del péptido. Estos resultados indican que la proporción de péptido se ve

favorecida cuando la reacción se lleva a cabo en medio básico. Sin embargo, a este pH existe el peligro de una posible epimerización del sustrato.

La racemización de aminoácidos implica la eliminación del protón en  $\alpha$ , con formación de un carbanión, cuya estabilidad dependerá de los sustituyentes sobre ese carbono. Esta epimerización se da tanto sobre los aminoácidos, como sobre los dipéptidos y dicetopiperazinas y su velocidad aumenta al aumentar el pH. La racemización producida durante la reacción dependerá de las velocidades relativas de hidrólisis y epimerización, que variarán según la naturaleza del sustrato.

Aunque la mayoría de los trabajos realizados en torno a la hidrólisis de dicetopiperazinas responden a estudios teóricos, este procedimiento se ha usado como vía para la síntesis de péptidos<sup>103</sup>, tanto en medio básico como ácido.

En nuestro caso, al realizar la hidrólisis parcial de la dicetopiperazina existía, a priori, la posibilidad de obtener la mezcla de dos péptidos: aminoácido-pro y pro-aminoácido así como una posible racemización en el anillo de prolina, cuando la reacción se efectuara en condiciones básicas. No obstante, llevamos a cabo varios ensayos a pH ácido y básico.

A pH ácido se realizó un intento de hidrolizar el compuesto (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (86) con HCl 0.5 N a 60 °C sin que se observara evolución del producto. Cuando se utilizó HCl más concentrado (2N) se detectaron productos de hidrólisis total y parcial junto con el compuesto de partida inalterado. Esto parece indicar que, en este caso, la hidrólisis de la dicetopiperazina al péptido exige unas condiciones de reacción más drásticas que la hidrólisis posterior a los aminoácidos libres, y sugiere una gran estabilidad del producto de partida, que se vió corroborada en reacciones posteriores.

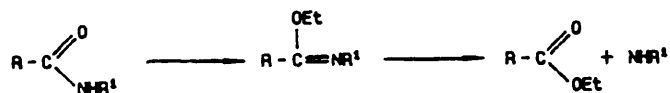
En cuanto a la hidrólisis a pH básico, se realizaron dos ensayos. El primero de ellos con  $K_2CO_3$  como base, obteniéndose

una mezcla compleja de productos, junto con el de partida inalterado. Un nuevo intento con NaOH 1N a 45 °C no produjo reacción. El aumento de la temperatura llevó a mezclas de péptido, S-prolina y ciclopropilaminoácido.

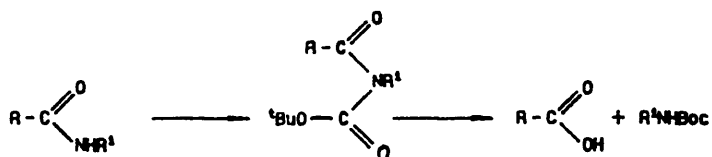
Ante el fracaso en la obtención de péptido por hidrólisis directa de dicetopiperazina en condiciones controladas, recurrimos a métodos indirectos, tratando de aprovechar la diferencia de reactividad existente entre una amida secundaria y una amida terciaria.

Existen diversos métodos para hidrolizar amidas secundarias en forma suave y no destructiva. Entre ellos se pueden destacar los siguientes:

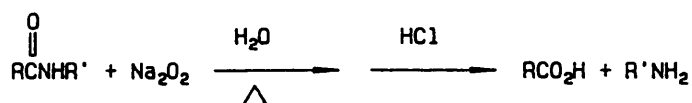
a) Formación de imido ésteres, con posterior hidrólisis de éstos en condiciones ácidas o básicas suaves<sup>105</sup>.



b) Formación de imidas<sup>106</sup> de terc-butóxido, seguido de hidrólisis en condiciones básicas suaves.



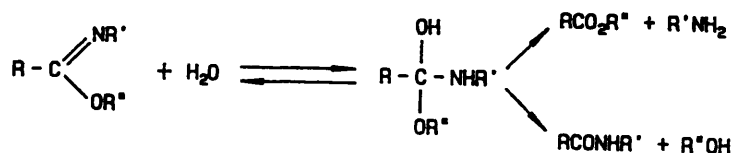
c) Reacción con peróxido sódico<sup>107</sup>.



Este último método fue desechado porque no es selectivo para amidas secundarias.

#### 2.6.2- Hidrólisis vía imido ésteres.

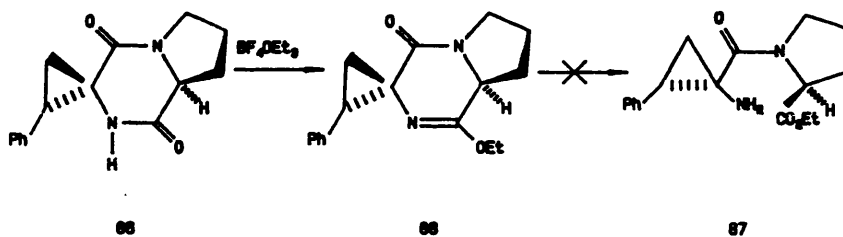
La hidrólisis de amidas vía imido ésteres presenta el inconveniente de que en el último paso de reacción hay siempre dos reacciones en competencia<sup>108</sup>: una ruptura C-O que conduce a la amida de partida y al alcohol y otra C-N que permite obtener la amida y el éster.



Sin embargo, los productos de hidrólisis son función del pH, comprobándose que a pH bajo se favorece el primer equilibrio, mientras que un pH alto favorece la formación de amida y alcohol. La obtención de la amida se favorece también con el uso de soluciones tampón, especialmente con aquellos compuestos que pueden actuar como catalizadores bifuncionales.

De lo anteriormente expuesto se deduce que, en principio, es posible dirigir la hidrólisis de imido ésteres hacia la formación de amina y ésteres. Schöllkopf<sup>109</sup> aplicó con éxito este método a la hidrólisis de bislactimas, generadas a partir de dicetopiperazinas. Este autor realizó la hidrólisis en condiciones ácidas muy suaves (HCl 0.25N) liberando los aminoácidos con buenos rendimientos.

La ruptura de la amida **86** por esta vía implica dos pasos: la formación del imido éster **88** y la hidrólisis al péptido **87**.



- Síntesis de (7aS)-3a,6-diaza-7-etoxi-3a,4,5,7a-tetrahidroindan-4-ona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (**88**).

La formación del imido éster se realizó por reacción de O-etilación con tetrafluoroborato de trietiloxonio, proporcionando el compuesto indicado (**88**) con muy buen rendimiento.

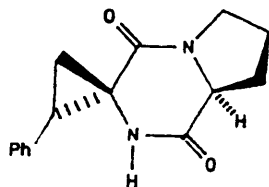
La estructura del imido éster se comprobó por sus datos de resonancia e IR. Su espectro de <sup>1</sup>H-RMN muestra ciertas variaciones con respecto al de su precursor. El anillo de ciclopropano apenas muestra variación ni en el valor de los desplazamientos ni en las constantes de acoplamiento, excepto en la geminal, que

disminuye de  $J = 6.5$  Hz a  $J = 4.5$  Hz.

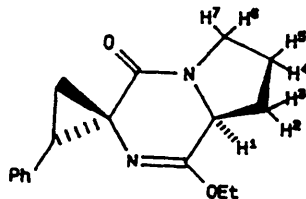
En cuanto al anillo de prolina, los protones  $H^6$  y  $H^7$ , que antes tenían igual desplazamiento, se trasladan uno a campo más alto ( $\delta = 3.44$ ) y otro a campo más bajo ( $\delta = 3.81$ ).

Como en los casos anteriores, el acoplamiento de  $H^1$  con los protones vecinales es del mismo orden.

Es de destacar que los protones del grupo  $CH_2$  del etilo no son equivalentes, sino que aparecen como dos cuádrupletes a  $\delta = 3.86$  y  $\delta = 3.94$ .



86



88

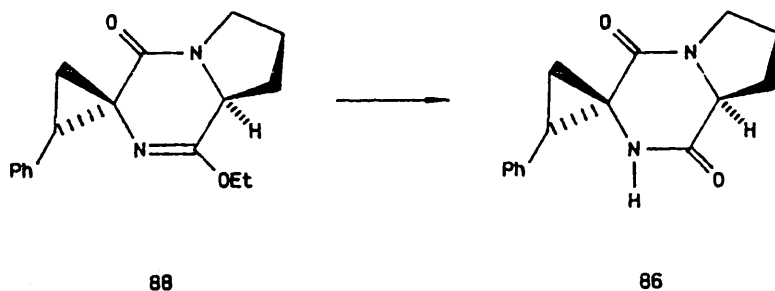
Su espectro IR está de acuerdo con esta estructura y presenta dos señales, debidas a la vibración de tensión del enlace  $C=N$  a  $1680$  y  $C=O$  de la amida a  $1640\text{ cm}^{-1}$ .

Sobre este sustrato se llevaron a cabo varios intentos de hidrólisis en condiciones diferentes que, como veremos a continuación, en todos los casos condujeron a la dicetopiperazina de partida, lo cual indica, una vez más, la alta estabilidad de este compuesto.

- Hidrólisis de (7aS)-3a,6-diaza-7-etoxi-3a,4,5,7a-tetrahidro-indan-4-ona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (88).

Como hemos indicado anteriormente, los productos de hidrólisis de los imido ésteres dependen del pH al que se lleve a cabo la reacción, favoreciéndose en general la formación de amina en condiciones ácidas.

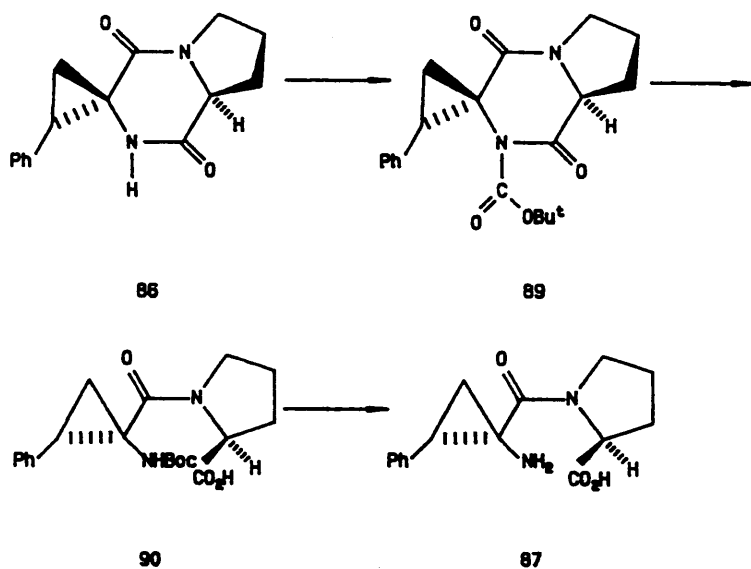
Nosotros hicimos varios ensayos en condiciones ácidas, uno de ellos en medio etanólico, en un intento de evitar la formación de alcohol, obteniéndose en todos los casos de forma cuantitativa la dicetopiperazina 86, como producto de reacción.





### 2.6.3- Hidrólisis vía imidas. Formación de N-Boc derivados.

La hidrólisis de amidas se puede llevar a cabo en condiciones básicas suaves, transformando previamente el grupo amido en una imida. La clave de esta reacción está en la formación de una imida con un sustituyente voluminoso como terc-butoxicarbonilo (Boc) que, debido al impedimento estérico que crea, favorece la hidrólisis de la imida por el enlace opuesto a este grupo. Al mismo tiempo, el derivado Boc- es, en principio, fácilmente hidrolizable y permite liberar ulteriormente la amina en condiciones suaves.



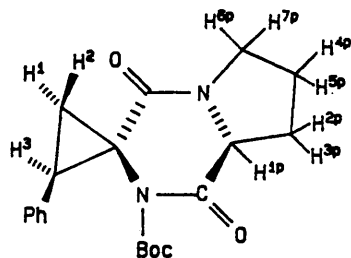
ESQUEMA 31

Esta síntesis se aplicó con éxito a la hidrólisis de las dicetopiperazinas. Como se muestra en el esquema 31, la obtención del dipéptido transcurre en tres etapas, que se detallan a continuación.

- Síntesis de 6-terc-butoxicarbonil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano]

El primer paso de síntesis consiste en la formación del N-Boc derivado, por reacción de la dicetopiperazina 86 con carbonato de diterbutilo, trietilamina como base y dimetilaminopiridina como catalizador. La reacción transcurrió con rendimiento prácticamente cuantitativo, proporcionando el terc-butoxicarbonilderivado 89.

La estructura de este compuesto se confirmó en base a sus datos espectroscópicos.



89

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se registró en  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ya que en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  muestra mayor superposición de señales, y presenta los multipletes propios del anillo de prolina, que aparecen desplazados a campo más alto, debido al cambio de disolvente (tabla 5). En cuanto al anillo de ciclopropano, el protón  $\text{CHPh}$ ,

aparece a  $\delta=2.77$  con una constante  $J_{\text{cis}}=9.8$  y  $J_{\text{trans}}=7.3$ . El protón  $H^1$  aparece a  $\delta=2.37$  y el protón  $H^2$  a  $\delta=2.24$  como un triplete, ya que en este caso  $J_{\text{trans}}$  y  $J_{\text{gem}}$  tienen un valor próximo. Su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma esta estructura, que muestra a campo alto las señales propias del ciclopropano. El protón más apantallado  $\delta=15.60$  corresponde a  $\text{CH}_2$ , algo más desapantallado, a  $\delta=32.70$ , aparece el carbono  $\text{CHPh}$ . El carbono cuaternario aparece a  $\delta=47.57$ .

El espectro de IR concuerda con la estructura propuesta, mostrando tres señales intensas debidas a los grupos carbonilo en el intervalo  $1740\text{--}1695\text{ cm}^{-1}$ .

- Síntesis de N-[(1R,2R)-1-t-butoxicarbonilamino-2-fenilciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina (90).

El segundo paso de síntesis implica la hidrólisis del anillo de dicetopiperazina, que se realizó en condiciones básicas suaves ( $\text{NaOH}$  1N) y a temperatura ambiente, obteniéndose el péptido N-prottegido con un rendimiento del 90%.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este péptido presenta el fenómeno de RMN dinámica característico de amidas, que afecta a todos los protones de la molécula. Este espectro se realizó en benceno a  $72^\circ\text{C}$ , ya que a temperaturas superiores se observa descomposición de la muestra. A esa temperatura no se ha alcanzado la coalescencia, por lo que el espectro aparece como un conjunto de bandas anchas sin estructura definida.

Su espectro de IR presenta una banda ancha en la zona  $3540\text{--}3160$  debida al NH del grupo carbamato, y dos bandas intensas a  $1730$  y  $1650$  de grupo carbonilo.

- Desprotección del grupo amino. Síntesis del péptido (87).

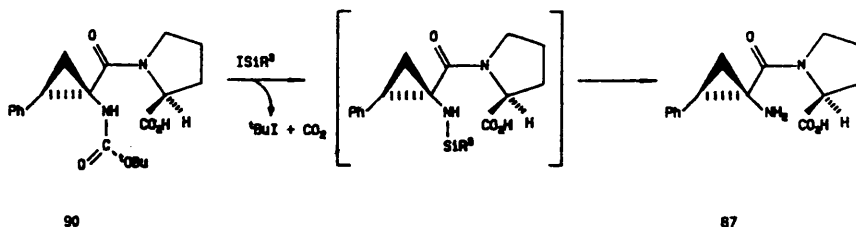
El último paso de síntesis consiste en la desprotección del N-Boc derivado que, en principio, debería ser una reacción sencilla. Sin embargo, la reacción de hidrólisis habitual en

medio ácido, con ácido trifluoracético, condujo de nuevo al anillo de dicetopiperazina (86). Incluso cuando la reacción se hizo en condiciones ácidas no deshidratantes, con HCl 2N, se obtuvo cuantitativamente el producto de ciclación.

Este hecho se podría explicar atendiendo a la repulsión existente entre los grupos carbonilo, que favorece el que la molécula adopte la conformación necesaria para ciclar. Esta ciclación, como indicamos anteriormente, se ve favorecida a pH ácido, lo que unido a la gran estabilidad del producto cerrado, explicaría el fracaso de nuestros esfuerzos por obtener el péptido en estas condiciones.

Incluso cuando se intenta la descomposición térmica, por calentamiento del N-Boc derivado 90, a 180 °C en atmósfera inerte, la pérdida del grupo carbamato va acompañada de deshidratación intramolecular, con formación de la dicetopiperazina.

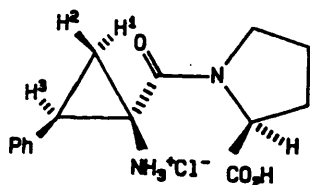
Por último, intentamos una hidrólisis en medio neutro que sí nos permitió obtener el producto buscado. La reacción es general para hidrólisis de ésteres o éteres y se realiza con ioduros de trialquilsililo<sup>110</sup>. Nosotros utilizamos como derivado sililado ioduro de terc-butildimetilsililo que se genera "in situ", a partir del cloruro del silil derivado y ioduro sódico:



El producto N-sililado no se aisló, obteniéndose directamente el péptido: N-[(1R,2R)-2-fenil-1-aminociclopropil-carbonil]-(S)-prolina (87). Este péptido se purificó por precipitación en medio

acuoso a su pH isoelectrico y posterior recristalización.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este compuesto (Ver fig. 24) muestra las señales correspondientes al anillo de S-prolina. En cuanto a los protones del ciclopropano, el protón  $\text{H}^3$  aparece más desapantallado, a  $\delta = 3.14$ . Los otros dos protones aparecen  $\text{H}^1$  a  $\delta = 2.01$  ( $J_{12} = -6.4$ ,  $J_{13} = 9.7$ ) y  $\text{H}^2$  a  $\delta = 1.83$  ( $J_{23} = 8.4$ ).



87

Su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra las señales de los carbonos del ciclopropano a campos altos  $\delta = 21.14$  para  $\text{CH}_2$ ,  $34.02$   $\text{CHPh}$  y el carbono cuaternario a  $\delta = 40.53$ .

El espectro de IR está también de acuerdo con esta estructura. El espectro se realizó sobre el zwitterion, apareciendo varias bandas en el intervalo  $3600-2850$ , correspondientes al grupo  $\text{NH}_3^+$ . La señal de amida I aparece a  $1690$  y la banda correspondiente a la vibración de tensión  $\text{C}=\text{O}$  del grupo carboxilato a  $1570\text{ cm}^{-1}$ .

Al igual que en casos anteriores, la configuración absoluta del péptido se asignó en base a la estructura determinada para su precursor desacetilado (86), ya que las reacciones efectuadas sobre este derivado no deben afectar a los centros asimétricos de la molécula.

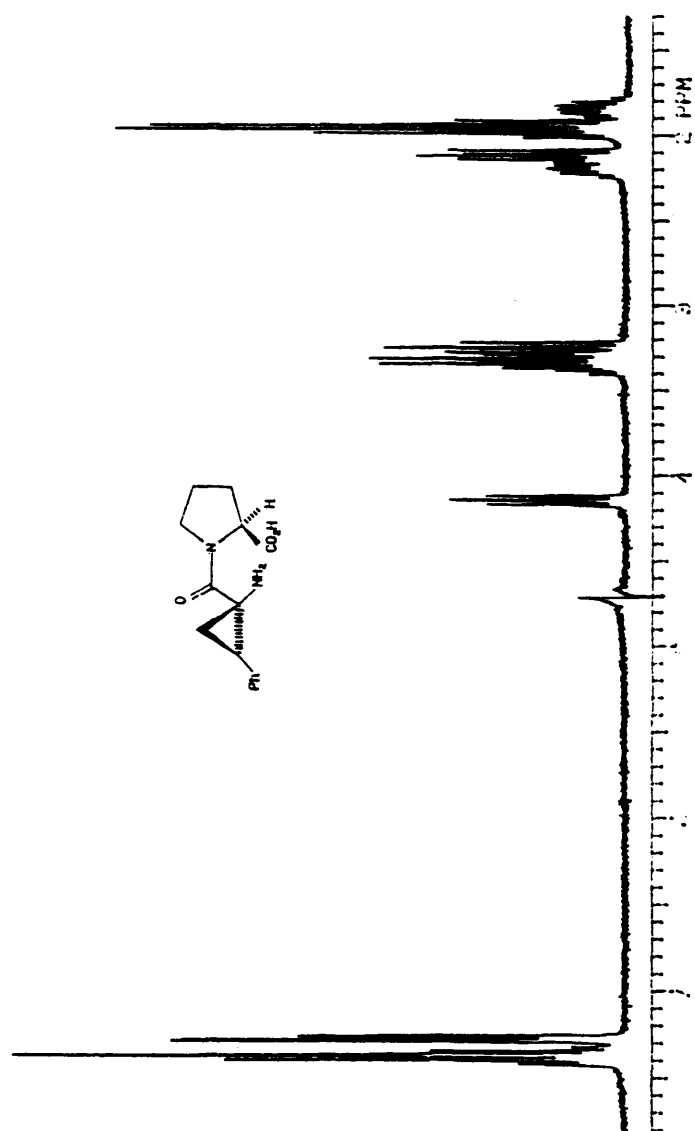


Figura 24.- Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del hidrocloreto de (1R, 2R)-1-aminociclopropanocarbonil-(S)-prolina (87). D<sub>2</sub>O. Presaturación de la señal HDO. 30 °C.

## 2.7- Aplicación de la síntesis enantioselectiva de ciclopropil-aminoácidos vía dicetopiperazinas a un derivado indólico.

Una vez desarrollado el método para la síntesis enantioselectiva de ciclopropilaminoácidos y sus correspondientes péptidos, pensamos aplicar esta vía a un derivado indólico, tratando de obtener un equivalente ciclopropánico del aminoácido triptófano. Elegimos este derivado porque no existen antecedentes de síntesis de este compuesto, que tiene un gran interés biológico. La vía sintética seguida fué la misma descrita para el derivado fenílico, aunque debido a las características especiales del anillo indólico hubo que introducir algunas modificaciones.

### 2.7.1- Síntesis de N-benzoil-N'-acetildeshidrotriptofil-(S)-prolina (92).

La síntesis de este compuesto se llevó a cabo por reacción de (Z)-4-(N-acetil-3-indolilmetilén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (91) con S-prolina. En este caso fué necesario utilizar como base trietilamina, ya que el uso de hidróxido sódico produce la desprotección del indol. En estas condiciones, la reacción transcurrió con buenos rendimientos para dar el producto de adición buscado, cuya estructura se confirmó en base a sus datos espectroscópicos.

Al igual que su equivalente fenílico, este compuesto presenta un fenómeno de resonancia dinámica, que se manifiesta en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN por la aparición de señales dobles, así como bandas muy anchas. El protón  $\text{H}^1$  de la prolina se desdobra en dos multipletes a  $\delta=4.35$  y  $4.90$ . Las señales correspondientes al grupo amino aparecen como dos singletes a  $\delta=6.60$  y  $6.75$ . Asimismo, el grupo ácido presenta dos singletes a  $\delta=10.15$  y  $10.25$ .

Este fenómeno se observa también en su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, en el cual las señales correspondientes al anillo de prolina y a los grupos carbonilo aparecen como bandas muy anchas, aunque no llegan a desdoblarse.

El espectro IR de este compuesto está en consonancia con esta estructura, apareciendo los grupos OH y NH como una banda ancha en el intervalo 3600-2700. La vibración de tensión de los grupos C=O dan señales a 1715 el grupo ácido y 1660 y 1610  $\text{cm}^{-1}$  los grupos amido.

#### 2.7.2- Síntesis de ciclo-(Z)-N-benzoil-N'-acetildeshidrotriptofil-(S)-prolina (93).

La síntesis de la dicetopiperazina derivada de la deshidrotriptofil-(S)-prolina se realizó según el método expuesto para su equivalente derivado de deshidrofenilalanina, por ciclación en anhídrido acético. Esta reacción fue necesario realizarla a 0 °C, ya que temperaturas superiores llevan a la descomposición del producto, por la susceptibilidad del anillo indólico a sufrir oxidaciones en medio ácido. En este caso, este método es muy superior a la ciclación con diciclohexilcarbodiimida, con la que los rendimientos descendieron drásticamente hasta un 10%.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de este compuesto son similares a los obtenidos para su equivalente fenílico. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presenta las señales características del anillo de prolina, en el cual el protón  $\text{H}^1$  aparece a  $\delta = 4.44$ , como un triplete con una constante de acoplamiento con los protones adyacentes  $J_{1,2} = J_{1,3} = 8.1 \text{ Hz}$ . Esto sugiere, de nuevo, una conformación  $B_{5,7a}$  para el anillo de dicetopiperazina y un sobre cercano a  $^1E$  en el de prolina (figura 25).



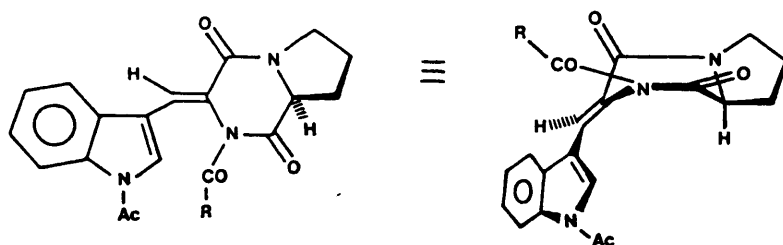


Figura 25

93

Asimismo, su IR está de acuerdo con ésta estructura, presentando cuatro señales intensas entre  $1710$  y  $1630\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a los grupos carbonilo.

#### 2.7.3- Adición de diazometano a ciclo-(Z)-N-benzoil-N'-acetildeshidrotriptofil-(S)-prolina (93).

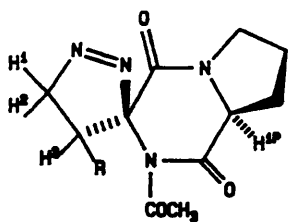
La reacción de ciclopropanación de ciclo-(Z)-N-benzoil-N'-acetil-deshidrotriptofil-(S)-prolina (93) se llevó a cabo por adición de diazometano vía 1-pirazolinas, según el método propuesto para su equivalente bencílico. Como en aquél, la adición condujo a las 1-pirazolinas que, en una segunda etapa, fueron descompuestas a los ciclopropil derivados.

- Síntesis de 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-[4'-(1''-acetil-3''-indolil)-1-pirazolinas] (94).

La adición de diazometano a la dicetopiperazina indólica transcurrió con buen rendimiento para dar una mezcla 80:20 de las 1-pirazolinas diastereoméricas, que se separaron por cromatografía en gel de sílice. La relación de diastereoisómeros se determinó por  $^1\text{H}$ -RMN del bruto de reacción, según la integral de las señales correspondientes a uno de los protones  $\text{CH}_2\text{N}=\text{N}$ .

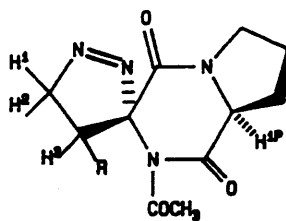
Nosotros asignamos la estructura 3S,4S al isómero mayoritario (94b) y 3R,4R al isómero minoritario (94a), por comparación de los espectros de estas pirazolinas con sus equivalentes fenílicos.

Como se puede ver en la tabla 4, los valores de los protones del anillo de pirazolina son muy similares en los diastereoisómeros equivalentes de los derivados indólico y fenílico. Esta relación es especialmente notable en los protones  $\text{H}^3$  de la pirazolina y  $\text{H}^{1\text{P}}$  de la prolina, que son los que presentan mayor diferencia en cada diastereoisómero.



82a R = Ph

94a R = (Ac)Ind



82b R = Ph

94b R = (Ac)Ind

En las pirazolinas 3S,4S, que se corresponden con los compuestos 82b y 94b, el protón CHAR aparece a 3.70 y 4.08, mientras que en las pirazolinas 3R,4R, H<sup>3</sup> aparece a  $\delta$ =5.04 y  $\delta$ =5.14, según se trate del derivado fenílico o indólico, respectivamente. Igualmente H<sup>1P</sup> aparece a  $\delta$ =3.39 y  $\delta$ =3.43 en las pirazolinas mayoritarias y  $\delta$ =4.96 y  $\delta$ =4.86 en las minoritarias.

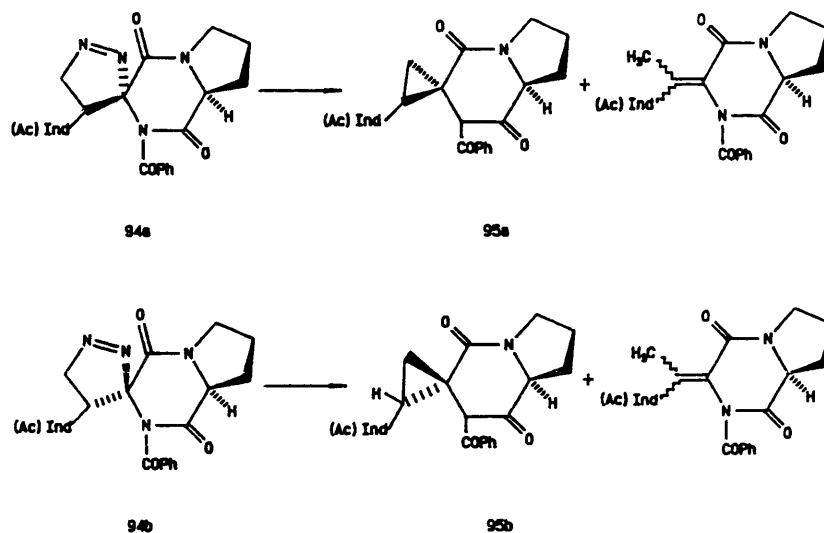
En los derivados indólicos se observa, además, una constante a larga distancia ( $J$ =0.7 a 1.1 Hz) entre el protón pirazolinico H<sup>3</sup> y el protón en la posición 2 del indol. Este acoplamiento se mantendrá en los sucesivos derivados ciclopropánicos.

En cuanto a los espectros de <sup>13</sup>C-RMN (tabla 6), se observa que el carbono de la pirazolina unido al Ph aparece más desapantallado en el isómero 3S,4S, a  $\delta$ =36.00, que en la pirazolina 3R,4R, a  $\delta$ =31.36.

- Síntesis de 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-(1''-acetil-3''-indolil) ciclopropano] (95).

La descomposición fotolítica de las 1-pirazolinas indólicas conduce a una destrucción total de los productos 94 a y b. Esta descomposición se debe probablemente a la presencia del grupo C(=O)Ph, cromóforo capaz de absorber energía ultravioleta, alterando la estructura del anillo de dicetopiperazina. Esto parece lógico, ya que este mismo efecto se observa en la serie fenilica, en la cual el rendimiento de la fotólisis descendía drásticamente al pasar del derivado N-acetilado al producto N-benzoilado. No obstante, no podemos olvidar que el propio anillo de indol puede experimentar transformaciones catalizadas por la luz, haciendo inviable dicha fotólisis. Por el contrario, la reacción por vía térmica, que se llevó a cabo por calefacción en tolueno a reflujo, permitió obtener los ciclopropilderivados 95 con buenos rendimientos. Como producto secundario se obtiene el metil derivado ciclo-N-benzoil-2-metil-(acetildeshidrotrip-

tofil)-(S)- prolina 96, que como explicamos en la pagina 105, se genera por extrusión de nitrógeno, con migración de un protón del C<sup>4</sup> al C<sup>5</sup> (Esquema 32).



ESQUEMA 32

Al igual que sus pirazolidinas precursoras, la configuración absoluta de los ciclopropilderivados se asignó en función de sus datos espectroscópicos, por comparación con sus equivalentes fenílicos.

En la tabla 5 aparecen los valores correspondientes a los espectros de <sup>1</sup>H-RMN. Se observa que los desplazamientos protónicos son muy similares en los derivados fenílicos e indólicos. Si comparamos los dos diastereoisómeros de cada derivado, se observa que la máxima diferencia se encuentra en los protones H<sup>1</sup> y H<sup>3</sup> del ciclopropano. Tanto cuando R= Ph como cuando

R= (Ac)Ind, el protón  $H^1$  aparece más desapantallado en los isómeros 1R,2R, con una diferencia de desplazamiento  $\delta=1.04$  y  $1.00$  respectivamente. Por el contrario, el protón  $H^3$  aparece más desapantallado en los isómeros 1R,2R ( $\delta=2.83$  y  $\delta=2.84$ ) que en los isómeros 1S,2S, ( $\delta=3.57$  y  $\delta=3.56$ ) debido al efecto del grupo carbonilo.

Sus datos de  $^{13}C$ -RMN confirman esta asignación, apareciendo el protón  $C^1$  a campos más bajos y el  $C^2$  a campos más altos en el isómero 1R,2R, al igual que ocurría en la serie fenólica. (Ver tablas 6 y 7).

2.7.4- Síntesis de (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-(1''-acetil-3''-indolil)ciclopropano] (97).

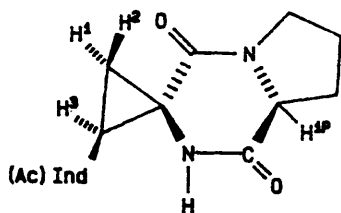
La reacción de N-desbenzoilación del compuesto 95b no se puede realizar en medio ácido, ya que el anillo indólico es inestable en este medio. Además, como ya indicamos, la hidrólisis ácida del enlace N-benzoilo exige unas condiciones de reacción más drásticas que la de su equivalente N-acetilado, lo cual lleva a la ruptura del anillo de dicetopiperazina.

Tampoco es posible realizar la hidrólisis en medios básicos acuosos ya que, además de la deseada, se produce la ruptura del enlace N-acetilindol y nos interesa tener esta posición protegida para futuras reacciones.

Ante esto, efectuamos la hidrólisis por reacción con anilina, obteniéndose el producto deseado (97) con buenos rendimientos. Al igual que su equivalente fenílico, el compuesto desbenzoilado presenta un alto punto de fusión, así como una gran insolubilidad.

Su espectro de  $^1H$ -RMN se realizó en una mezcla de dimetilsulfóxido y piridina (50:50), ante la imposibilidad de disolverlo en otro medio. Muestra las señales propias del anillo de prolina, observándose un claro desplazamiento del protón  $H^{1P}$  a campos más altos ( $\delta=3.56$ ), apareciendo solapado con los protones

H<sup>6p</sup> y H<sup>7p</sup> del mismo anillo. No obstante, este desplazamiento con respecto a su equivalente fenílico debe obedecer al cambio de disolvente y no a razones estructurales.



97

Este efecto no se manifiesta sobre los protones del ciclopropano, que aparecen en el intervalo habitual como tres dobles dobletes (tabla 5). En la zona más baja del espectro aparece H<sup>3</sup> a  $\delta = 2.75$ . A campo más alto aparecen H<sup>1</sup> a  $\delta = 2.35$  y H<sup>2</sup> a  $\delta = 1.82$ . Estos protones presentan unas constantes de acoplamiento de  $J = 5.7$  la constante geminal,  $J = 9.7$  los protones en cis y  $J = 7.4$  Hz los protones en trans.

El espectro IR de este compuesto apoya la estructura propuesta: la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo NH aparece a  $3210 \text{ cm}^{-1}$  y las bandas de amida I aparecen a  $1710$ ,  $1690$  y  $1640 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 2.7.5- Intentos de síntesis del ácido (1R,2R)-1-amino-(3-indolil) ciclopropanocarboxílico.

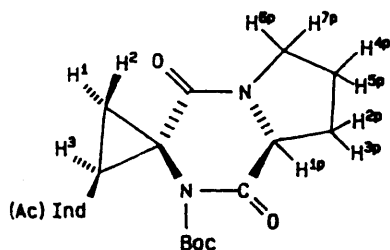
Es sabido que el anillo indólico es inestable en medio ácido, ya que en estas condiciones experimenta rápidamente reacciones de oxidación. No es posible, por tanto, hidrolizar el anillo de dicetopiperazina, según el método expuesto para su equivalente fenílico. En consecuencia, efectuamos dos intentos de

hidrólisis en medio básico, uno de ellos con hidróxido potásico en etanol y el otro en condiciones de transferencia de fase que, desafortunadamente, condujeron a la pérdida del producto.

2.7.6- Intentos de síntesis de N-[(1R,2R)-1-amino-2-(3-indolil) ciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina.

-Síntesis de 6-terc-butoxicarbonil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano].

La síntesis del péptido indólico se intentó según el esquema sintético propuesto para su equivalente fenílico. El primer paso de reacción implica la formación de N-Boc imida sobre el nitrógeno libre del compuesto 97, que se realizó por reacción con carbonato de dterc-butilo, trietilamina como base y dimetilaminopiridina como catalizador, transcurriendo la formación del derivado 98 con rendimientos prácticamente cuantitativos.



98

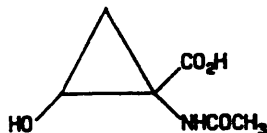
El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este compuesto presenta las señales correspondientes al anillo de prolina, apareciendo  $\text{H}^{\text{1p}}$  como un triplete a  $\delta=3.94$  con una constante de acoplamiento  $J=7.8$  Hz.

Los protones del ciclopropano aparecen a  $\delta=1.93$  el protón  $\text{H}^2$ , que forma un triplete debido a la similitud de las constantes de acoplamiento  $J_{\text{gem}} = -7.2$  y  $J_{\text{trans}} = 7.4$  Hz. El protón  $\text{H}^1$  aparece como un doble doblete a campo más bajo ( $\delta=2.61$ ), con una constante de acoplamiento con el protón  $\text{H}^3$ ,  $J_{\text{cis}}=10.1$  Hz. En cuanto al protón  $\text{H}^3$  aparece como un doble doblete a  $\delta=2.69$ . Como se puede ver, si se compara con los datos que aparecen en la tabla 5, estos valores son similares a los descritos para el derivado N-desbenzoilado, no pareciendo afectar la introducción del grupo terc-butilo a la conformación de la molécula.

En su espectro de IR se observan las bandas de vibración de carbonilo como cuatro bandas intensas a 1780, 1740, 1715 y 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

-Intentos de hidrólisis del N-boc derivado 98.

En una reacción paralela a la efectuada para el fenilderivado (89) llevamos a cabo una hidrólisis alcalina del indolilderivado 98. Sorprendentemente, se obtuvo un ácido. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de su sal sódica no solamente no mostró las señales correspondientes al anillo de prolina, sino que ni siquiera exhibía las aromáticas propias del nucleo indólico. El espectro corresponde a un derivado ciclopropánico, con señales a



99



$\delta = 3.55$  ( $J = 6.7$  Hz,  $J = 6.7$  Hz),  $\delta = 2.18$  ( $J = 6.7$ ,  $J = 7.9$  Hz) y  $\delta = 1.75$  ( $J = 6.7$ ,  $J = 7.9$ ) y un singlete a  $\delta = 1.87$  (3H,  $\text{CH}_3$ ). Tentativamente asignamos a este producto una estructura de ácido 1-acetamido-2-hidroxiciclopropanocarboxílico (99).

## V. PARTE EXPERIMENTAL

#### Métodos generales.

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo en gel de sílice sobre aluminio (Merck, Kieselgel 60, F 254). Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron en gel de sílice (Merck, Kieselgel 60, 230-240 mesh) bajo media presión (cromatografía rápida).

Los puntos de fusión se determinaron en un Kofler Thermopan Reichert y no están corregidos.

Los espectros infrarrojos se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 681, en pastillas de KBr, o en película entre cristales, según se indica en cada caso.

Las fotólisis se llevaron a cabo en un aparato de vidrio Pyrex, con una lámpara Osram HQL-125w, en soluciones de benceno anhidro y bajo atmósfera de argón.

Los poderes rotatorios se obtuvieron a 20 °C, en un polarímetro Perkin-Elmer 141.

Los espectros de masas se determinaron en un VG 12-250.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se registraron en un espectrómetro Varian XL-300 (300 MHz), en soluciones que se indican en cada caso. Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, en un Bruker AM-200 (50 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm ( $\delta$ ), tomando TMS como referencia interna. Los de los espectros realizados en solución de  $\text{D}_2\text{O}$ , tomando DSS como referencia interna.

Para la determinación de los parámetros de  $^1\text{H}$ -RMN, se llevó a cabo un análisis de los espectros por primer orden y los valores obtenidos se utilizaron como parámetros de entrada en el programa iterativo PANIC (versión de Bruker del original LAOCOON), con el fueron optimizados hasta conseguir una correspondencia satisfactoria entre los espectros teórico y experimental.

#### SINTESIS DE $\alpha,\beta$ -CICLOPROPENILAMINOACIDOS:

##### 1- Síntesis vía halociclopropanos.

##### 1.1- Adición de dihalocarbenos a olefinas.

1.1.1- Adición de halocarbena generado por reacción de haloformo y base, en condiciones de transferencia de fase.

##### Método A:

A la mezcla de reacción formada por 6.9 g (0.05 mol) de carbonato potásico, 2.4 g (0.03 mol) de bromoformo y 5.0 mmol de un catalizador de transferencia de fase (TEBAC,  $\text{BrN}^n\text{Bu}_4$  ó  $\text{HSO}_4\text{N}^n\text{Bu}_4$ ) en 25 ml de acetonitrilo, se adicionaron 2.81 g (0.01 mol) de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26) y se calentó con fuerte agitación a 80 °C durante 3 días. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con cloroformo y agua. La fase orgánica secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un aceite que se cromatografió en gel de sílice con mezcla hexano/acetato de etilo 3:1, como eluyente.

Fracción A ( $R_f=0.42$ ). Constituida por 0.07 g (6%) de un sólido blanco de p.f.=139-41 °C, al cual le asignamos tentativamente una estructura de 2-fenil-5-feniletiniloxazol-4-carboxilato de metilo (28).

IR (KBr): 2200( $\text{C}=\text{C}$ ), 1740  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ = 4.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.70 (m, 10H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ = 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 76.1, 76.5 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 102.1, 121.1 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 126.0, 127.2, 128.5, 128.6, 128.9, 130.0, 131.6, 132.0 (arom), 160.5, 161.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ).

E.M.: 303(95), 190(100), 189(51), 129(27), 77(26).

Fracción B ( $R_f=0.32$ ). Constituida por 0.09 g (7%) de un sólido blanco que se caracterizó como 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo (27). P.f. = 139 °C. (lit<sup>63</sup> = 141 °C).

IR (KBr): 3330 (NH), 1730 (CO), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (NHCO).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$  = 3.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.70 (m, 10H, arom).

Fracción C ( $R_f=0.15$ ). Constituida por 0.7 g (25%) de producto de partida.

La reacción anterior se repitió utilizando cloroformo en lugar de bromoformo para generar el halocarbano, obteniéndose una mezcla intratable de productos.

Siguiendo el procedimiento descrito para  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo, se hicieron reaccionar 2.49 g (0.01 mol) de (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5-(4H)-oxazolona (24) y 2.4 g (0.03 mol) de bromoformo, obteniéndose una mezcla intratable de productos.

#### Método B:

A una mezcla de 3.2 g (0.04 mol) de solución acuosa de NaOH 40% y 0.9 g (4.0 mmol) de TEBAQ, en 25 ml de cloroformo, se adicionaron 2.81 g (0.01 mol) de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La fase acuosa se separó, aciduló y se extrajo con acetato de etilo, obteniéndose 2.27 g (85%) de un sólido que se identificó como el ácido  $\alpha$ -benzamidocinámico. P.f. = 230 °C (lit<sup>114</sup> = 235 °C).

IR (KBr): 3600-2800(OH), 3300(NH), 1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.0 (m, 5H, arom), 13.5 (s, 1H, CH).

#### 1.1.2- Reacción con clorocarbano generado por reacción de cloroformo con terc-butóxido potásico.

A una suspensión de 1.12 g (0.01 mol) de  $\text{K}^t\text{BuO}$  en 30 ml de diclorometano, enfriada a 0 °C, se adicionaron 0.78 ml (0.01 mol)

de cloroformo y a continuación se adicionó, gota a gota, una solución de 2.8 g (0.01 mol) de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26) en 10 ml de cloroformo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente se vertió sobre hielo, la fase orgánica secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, recuperándose 2.4 g (85%) del producto de partida inalterado.

1.1.3- Reacción con bromocarbena obtenido a partir de tribromo-metilfenilmercurio.

A una suspensión de 2.6 g (5.0 mmol) de  $\text{PhHgCBr}_3$ , en 25 ml de benceno anhidro, se adicionaron 1.5 g (5.5 mmol) de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, bajo corriente de argon, durante 24 h. A continuación se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 2.2 g de un sólido que se cromatografió en columna de gel de sílice con mezcla hexano/acetato de etilo 5:1. Se recuperaron así 0.9 g (60%) del producto de partida, no pudiéndose aislar ningún otro producto.

Siguiendo el procedimiento descrito arriba, se hicieron reaccionar 1.3 g (5.5 mmol) de (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (24), obteniéndose una mezcla intratable de productos.

1.1.4- Reacción con clorocarbena generado por descomposición térmica de tricloroacetato sódico.

Una disolución de 1.4 g (5.0 mmol) de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26), 1.85 g (0.01 mol) de tricloroacetato sódico y 0.34 g (0.1 mmol) de  $\text{HSO}_4^{\text{n}}\text{Bu}_4\text{N}$  en 25 ml de cloroformo se calentó a reflujo durante 24 h, obteniéndose una mezcla de productos intratable.

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior, se hicieron reaccionar 1.2 g (5.0 mmol) de (Z)-4-benzilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (24), obteniéndose una mezcla de reacción de la cual no se pudo aislar ningún producto.

#### 1.2- Adición de carbenos a 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo.

##### 1.2.1- Síntesis de 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo (27).

A una disolución de 2.8 g (0.01 mol) de  $\alpha$ -benzamidocinamato de metilo (26) en 25 ml de cloroformo se adicionaron 1.60 g (0.01 mol) de bromo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 2.16 g (60%) de un sólido blanco, que se recrystalizó de metanol. P.f. = 139 °C (lit<sup>63</sup> = 141 °C).

Sus características espectroscópicas coinciden con las descritas para el compuesto 27.

##### 1.2.2- Adición de diazometano a 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo.

A una disolución de 1.26 g (0.03 mol) de diazometano en 20 ml de cloroformo, se adicionaron 3.60 g (0.01 mol) de 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo (27) y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 5 días. A continuación, se añadieron unas gotas de ácido acético, para eliminar el exceso de diazometano, y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un sólido que se cromatografió en gel de sílice con mezcla hexano/acetato de etilo 3:1, como eluyente.

Fracción A (Rf=0.38). Constituida por 0.15 g (4%) de un sirupo que se caracterizó como 3-bromo-2-(N-metilbenzamido) cinamato de metilo (30).

IR (entre cristales): 1730 (C=O), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ = 3.25 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 7.15-7.60 (m, 10H, arom).

E.M.: 375 (41), 373 (42), 234 (36), 105 (100), 77 (98), 51 (23).

Fracción B ( $R_f$ =0.32). Se recuperaron 2.9 g (80%) de producto de partida.

1.2.3- Adición de metiluro de dimetilsulfoxonio a 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo.

A una suspensión de 0.03 g (1.4 mol) de hidruro sódico en 10 ml de dimetilformamida se añadieron 0.27 g (1.25 mmol) de ioduro de trimetilsulfoxonio y se agitó a 35 °C durante 4 h. Esta mezcla se añadió a una disolución de 0.36 g (1.0 mmol) del derivado 27 en 10 ml de dimetil formamida y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 7 h, en atmósfera de argón. A continuación se vertió sobre una mezcla de benceno y agua, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con benceno. Las fases orgánicas se juntaron, secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un aceite, que se cromatografió en gel de sílice con mezcla benceno/éter etílico 6:1.

Fracción A ( $R_f$ =0.40). Constituida por 0.13 g (35%) del producto de partida (27), inalterado.

Fracción B ( $R_f$ =0.20). Constituida por 0.09 (25%) de un producto que se identificó como 3-bromo-2-[N-(1-metoxibencilidén)]cinamato de metilo (31).

IR (KBr): 1710 (C=O), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (C=N).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ = 3.25, 3.35 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.30 (m, 5H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 34.57 ( $\text{CH}_3$ ), 52.32 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 127.50, 127.85, 127.92, 128.15, 129.78, 130.55, 138.52 (arom).



**Análisis elemental:**

Calculado para  $C_{18}H_{16}BrO_3N$ : %C, 57.75, %H, 4.28, %N, 3.74, %Br, 21.39; Hallado: %C, 57.47, %H, 4.38, %N, 3.77, %Br, 21.49.

1.2.4- Reacción de 1-benzamido-2-bromocinamato de metilo con dibromocarbano generado en condiciones de transferencia de fase.

Según el método A, propuesto para el compuesto  $\alpha$ -benzamido cinamato de metilo, se hicieron reaccionar 0.36 g (1.0 mmol) de 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo (27) y 0.24 g (3.0 mmol) de bromoformo, obteniéndose 0.46 g de un aceite que se cromatografió en gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3:1, como eluyente.

Fracción A ( $R_f=0.50$ ). Constituida por 0.03 g (11%) de un compuesto que se recrystalizó de acetato de etilo, dando un sólido blanco de p.f.=80 °C, que se identificó como 2,5-difenil-oxazol-4-carboxilato de metilo (29).

IR (KBr): 1720, 1715  $cm^{-1}$  (C=O).

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ):  $\delta=3.95$  (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.45 (m, 7H, arom), 8.15 (m, 3H, arom).

$^{13}C$ -RMN ( $Cl_3CD$ ): 52.62 ( $CH_3$ ), 126.65, 127.14, 127.31, 128.74, 129.11, 130.64, 131.39 (arom), 160.11, 162.99 (C=N, C=O).

E.M.: 279(86), 248(14), 165(10), 105(100), 77(57), 51(13).

**2- Síntesis vía ciclopropenonas.**

**2.1- Síntesis de difenilciclopropenona<sup>64</sup> (32).**

A una disolución de 21 g (0.1 mol) de 1,3-difenil-2-propenona en 100 ml de ácido acético se adicionó, gota a gota, una disolución de 32 g (0.2 mol) de bromo en 200 ml de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se vertió sobre 400 ml de agua, formándose un precipitado, y se añadió  $Na_2SO_3$  hasta que la disolución se volvió

incolora. El sólido obtenido se filtró y recrystalizó de hexano, obteniéndose 24 g (60%) de una mezcla de los dos diastereo-isómeros de 1,3-dibromo-1,3-difenil-2-propanona. P.f. = 75-87 °C.

Una disolución de este compuesto (24 g, 0.06 mol) en 100 ml de diclorometano se adicionó gota a gota sobre una disolución de 22 ml (0.16 mol) de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se lavó con HCl 3N y a continuación, enfriando con un baño de hielo, se añadió una solución de 15 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado en 7.5 ml de agua, formándose un precipitado que se filtró, se lavó con diclorometano y se añadió a una mezcla de diclorometano y agua. Seguidamente se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se juntaron, secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un sólido rojizo que se recrystalizó de ciclohexano, dando 6.0 g (70%) del compuesto 32. 115-117 °C (lit<sup>64</sup>: 119-120 °C).

IR (KBr): 1850 (C=C), 1630 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>13</sup>C-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): 124.08, 129.38, 131.43, 132.69 (arom), 148.45 (C=C), 155.71 (C=O).

## 2.2- Intentos de síntesis de ácido 1-cloro-2,3-difenil-2-ciclo-propenocarboxílico.

A una disolución de 1.0 g (5.0 mmol) de difenilciclopropenona (32) en 20 ml de diclorometano se adicionaron 0.47 g (6.5 mmol) de SOCl<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 2 h <sup>65</sup>.

A continuación, el disolvente y el exceso de reactivo se eliminaron a vacío, obteniéndose un aceite que se disolvió en 25 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/benceno/éter, 4:1:1, enfriada a -100 °C. Sobre esta disolución se añadieron 0.67 ml (1.0 mmol) de BuLi 1.5 M y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación a esa temperatura durante 1.5 h. A continuación se hizo

pasar por dicha solución una corriente de  $\text{CO}_2$  y se dejó que se alcanzase la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, enfriada en un baño de hielo, se añadió agua, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se neutralizó con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5%) y se extrajo con diclorometano, obteniéndose un aceite, mezcla muy compleja de compuestos, de la cual no se pudo aislar ningún producto.

### 2.3- Intentos de síntesis de 3-amino-1,2-difenilciclopropeno-3-carbonitrilo vía iminociclopropenos.

#### 2.3.1- Tetrafluoroborato de 3-dietilamino-1,2-difenilciclopropenilio (35)

A una disolución de 3.8 g (0.02 mol) de  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$  en 50 ml de diclorometano anhidro, enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argon, se adicionaron 2.1 g (0.01 mol) de difenilciclopropenona, dejando que alcanzara la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h <sup>69</sup>.

A continuación se adicionó una disolución de 2.2 ml (0.021 mol) de  $\text{HNEt}_2$  en 30 ml de diclorometano, agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió éter, precipitando 2.44 g (70%) de un sólido blanco, que se recrystalizó de etanol. P.f. = 166 °C.

IR (KBr):  $1900\text{ cm}^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 14.13 ( $\text{CH}_3$ ), 50.35 ( $\text{CH}_2$ ), 121.09 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 130.63, 133.20, 135.64 (arom), 144.47 ( $\text{C}=\text{N}$ ).

#### 2.3.2- Intentos de adición de cianuro sódico a tetrafluoroborato de 3-dietilamino-1,2-difenilciclopropenilio.

A una disolución de 0.35 g (1.0 mmol) del compuesto 35 en 10 ml de acetonitrilo, enfriada a -50 °C, se adicionaron 0.05 g (1.1 mmol) de NaCN y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h, sin que por CCF se observara evolución. Se permitió que la temperatura aumentara lentamente, sin

observarse reacción hasta que alcanzó los 0 °C, produciéndose una mezcla compleja de productos.

La reacción se repitió<sup>70</sup> en acetona como disolvente y añadiendo gota a gota una disolución acuosa de NaCN. En estas condiciones, se produjo igualmente una descomposición total del producto.

#### 2.4.- Intentos de síntesis de 3-amino-1,2-difenilciclopropeno-3-carbonitrilo vía oximas.

##### 2.4.1- Síntesis de tetrafluoroborato de 1,2-difenil-3-hidroxil-amino-2-ciclopropenilio (36).

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 35, y partiendo de 2.1 g (0.01 mol) de difenilciclopropenona, se generó la sal de ciclopropenilio, que se hizo reaccionar con 1.7g (0.025 mol) de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  a reflujo durante 24 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió éter, precipitando 2.16 g (70%) del compuesto 36, como un sólido blanco que se recrystalizó de acetonitrilo/etanol. P.f.= 187 °C. (lit<sup>115</sup>= 192-4 °C).

IR (KBr): 3060-2700 (NHOH), 1910  $\text{cm}^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 119.88, 120.17 (C=C), 128.55 (C=N), 129.79, 129.87, 133.42, 133.56, 134.69, 134.93, 137.37 (arom).

##### 2.4.2- Reacción de cianuro sódico con el amino derivado del tetrafluoroborato de 1,2-difenil-3-hidroxilamino-2-ciclopropenilio.

A una disolución de 0.31 g (1.0 mmol) del compuesto 36, en una mezcla de 7 ml de etanol y 10 ml de agua, se adicionaron 0.52 ml (2.0 mmol) de una disolución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$  (40%) y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 4 h, formándose un precipitado. A continuación se añadieron 0.05 g (1.0 mmol) de NaCN y se agitó a temperatura ambiente durante 24

h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose una mezcla intratable de productos.

### 3- Síntesis vía sales de ciclopropenilio.

#### 3.1- Ácido 2,2-difenilciclopropenocarboxílico (38).

##### Método A.

A una mezcla de 17.8 g (0.1 mol) de difenilacetileno y 0.63 g (0.01 mol) de cobre en polvo, calentada a 120 °C, se adicionó, gota a gota, una disolución de 10.0 g (0.1 mol) de diazoacetato de metilo en 200 ml de ciclohexano y se continuó calentando a esa temperatura durante 3 h, destilando simultáneamente el ciclohexano. La mezcla de reacción se disolvió en éter etílico, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un residuo sobre el cual se añadieron 28 g (0.5 mol) de KOH en 200 ml de metanol y la disolución se calentó a reflujo durante 1.5 h. Seguidamente se extrajo con agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, recuperándose 12 g (70%) de un producto que se identificó como el acetileno de partida.

La fase acuosa se aciduló con HCl 10%, se extrajo con diclorometano, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 4.45 g (25%) del producto 38, que se recrystalizó de acetona, dando un sólido blanco de p.f. = 205-7 °C ( $\text{lit}^{73}$  = 209-11 °C).

IR (KBr): 3500-2500 (OH), 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$  = 2.80 (s, 1H, CH), 7.20-7.75 (m, 10H, arom).

##### Método B.

A una disolución de 0.9 g (5.0 mmol) de difenilacetileno, en 25 ml de benceno, se adicionaron 11 mg (0.05 mmol) de  $(\text{AcO})_2\text{Pd}$  y a continuación una disolución de 2.8 g (0.01 mol) de diazo-

acetato de metilo en 50 ml de benceno, y la disolución se continuó agitando a esa temperatura durante 2 h. Posteriormente se filtró, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo obtenido se hidrolizó, según se describe en el método A.

Por evaporación del disolvente de la fase orgánica, se recuperaron 0.81 g (90%) del acetileno de partida inalterado, no aislándose ningún producto en la fase acuosa.

### 3.2- 2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxilato de metilo (39).

A una solución de 2.36 g (0.01 mol) del ácido 38, en 25 ml de éter etílico, enfriada a 0 °C, se adicionó, gota a gota, una disolución de 0.63 g (0.015 mol) de diazometano en 10 ml de éter etílico. A continuación, se añadieron unas gotas de ácido acético para eliminar el exceso de reactivo y la mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de  $\text{NaCO}_3\text{H}$ . La fase orgánica se separó, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 2.25 g (90%) del compuesto 39, como un sólido blanco de p.f. = 83-4 °C. ( $\text{lit}^{73}$  = 83-5 °C).

IR (KBr):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.85 (s, 1H, CH), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.30-7.75 (m, 10H, arom).

### 3.3- 2,3-dibromo-2,3-difenilciclopropanocarboxilato de metilo (40).

A una disolución de 0.5 g (2.0 mmol) del éster 39, en 10 ml de tetracloruro de carbono, se añadieron 0.35 g (2.2 mmol) de  $\text{Br}_2$  y la mezcla se mantuvo bajo una lámpara de luz visible durante 10 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose una mezcla de dos isómeros, Z y E, del ciclopropano, que se separaron por cristalización fraccionada de metanol.

Fracción A. Cristalizaron 0.16 g (20%) de un compuesto (40a), que se identificó como el isómero E del producto bromado.

P.f. = 154 °C ( $\text{lit}^{17a}$  = 153-5 °C).

IR (KBr):  $1745\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 44.55 ( $\text{CH}_3$ ), 48.32, 52.31 (ciclopropano), 127.82, 128.43, 130.60, 135.70 (arom), 167.26 (CO).

Fracción B. Constituida por 0.41 g (50%) de un sólido (40b), que se identificó como el isómero Z del ciclopropano bromado.

P.f. =  $105-8^\circ\text{C}$ . (lit<sup>17a</sup> =  $99-102^\circ\text{C}$ ).

IR (KBr):  $1760\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

#### 3.4- Obtención de 2,3-difenil-1-hidroxi-2-ciclopropenocarboxilato de metilo (43).

A una disolución de 0.20g (0.5mmol) de la mezcla de isómeros del compuesto 40, en 10 ml de dioxano anhidro, se adicionaron 0.06 g (0.55 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 0.25 g de un aceite que se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, con hexano/acetato de etilo 5:1, proporcionando 0.06g (50%) del compuesto 43, como un sólido blanco de p.f.= $128-130^\circ\text{C}$  (lit<sup>17a</sup> =  $127-8^\circ\text{C}$ ).

IR (KBr): 1785, 1765,  $1750\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta=3.7$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.5 (m, 10H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 52.92 ( $\text{CH}_3$ ), 57.29 (C/ciclopropano), 114.19 (C=C), 125.83, 129.02, 129.88, 129.98, (arom), 175.34 (C=O).

#### 3.5- Síntesis de 1-dietilamino-2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxilato de metilo (42a).

A una disolución de 0.20 g (0.5 mmol) de la mezcla de los derivados bromados 40, en 10 ml de dioxano anhidro, se adicionaron 0.59 ml (10.0 mmol) de  $\text{HNET}_2$ , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, en atmósfera

de argon. A continuación, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 0.13 g (80%) del compuesto 42a, que se recrystalizó de eter de petróleo/éter etílico, dando un sólido blanco de p.f. = 85-7 °C.

IR (KBr):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 0.94 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.82 (c,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.43 (m, 10H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 14.39 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 30.50 (c/ciclopropano), 46.27 ( $\text{CH}_2$ ), 52.05 ( $\text{OCH}_3$ ), 117.00 (C=C), 127.58, 128.12, 128.21, 128.45, 128.92, 129.26, 129.35, 129.71 (arom), 175.50 (C=O).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : %C, 78.50, %H, 7.18, %N, 4.36;  
Hallado: %C:78.70, %H, 7.08, %N, 4.10.

### 3.6- Intentos de síntesis de 1-amino-2,3-difenil-2-ciclopropeno-carboxilato de metilo (42b).

#### Método A.

A una disolución de 0.20 g (0.5 mmol) de la mezcla de los isómeros del producto 40, en 5 ml de dioxano anhidro, se adicionaron 5 ml de una solución de  $\text{NH}_3$  en dioxano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de argon. A continuación se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un aceite, mezcla muy compleja de productos, que no se investigó.

#### Método B.

A una disolución de 0.20 g (0.5 mmol) de la mezcla de isómeros 40, en 5 ml de dioxano anhidro, se adicionaron 0.06 g (0.51 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argon durante 2 h. A continuación se añadieron 5 ml de una solución de  $\text{NH}_3$  en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Posteriormente se vertió sobre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó



a vacío, obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía en gel de sílice, con mezcla hexano/acetato de etilo 10:1, como eluyente. Se obtuvieron así 0.04 g (30%) de un sólido blanco, que se identificó como 3,4-difenil-3-ciclobutenodiona.

p.f. = 90-2 °C (lit.<sup>17a</sup> = 96-98 °C).

IR (KBr): 1785, 1765, 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>13</sup>C-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 128.20, 128.50, 129.31, 133.38 (arom, C=C), 187.50 (C=C), 196.10 (C=O).

### 3.7- Intentos de hidrólisis de 1-dietilamino-2,3-difenil-2-ciclopropenocarboxilato de metilo.

#### 3.7.1- Hidrólisis ácida.

Una disolución de 0.16 g (0.5 mmol) del ester 42a, en 3 ml (6 mmol) de HCl 3N, se calentó a 80 °C durante 1 h, obteniéndose una mezcla intratable de productos.

#### 3.7.2- Hidrólisis básica.

Una suspensión de 0.16 g (0.5 mmol) del compuesto 42a, en 10 ml (1.0 mmol) de una disolución acuosa de NaOH 0.1N, se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación, se lavó con diclorometano y se aciduló con una disolución acuosa de HCl 5%, formándose un precipitado que se extrajo con diclorometano, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 0.1 g (76%) de un aceite que se recrystalizó de benceno/hexano, identificándose como ácido 3,4-difenil-2-oxobutírico (44).

P.f. = 137-40 °C.

IR(KBr): 3300-2800 (OH), 1760, 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 6.51 (s, 1H, CH=), 7.36 (m, 10H, arom).

<sup>13</sup>C-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 97.03 (CH=), 128.19, 128.68, 128.74, 129.16, 129.32, 129.38, 130.09, 130.51 (arom, C=), 154.97, 171.02 (C=O,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

E.M.: 252 (41), 223 (24), 179 (65), 178 (100), 176 (24), 105 (20), 89 (28), 77 (26), 76 (27), 43 (28).

#### SINTESIS DE $\beta$ , $\gamma$ -CICLOPROPILAMINOACIDOS.

##### 1- Síntesis de 2,2-dimetoxietilurea (46).

A una mezcla de 10.5 g (0.1 mol) de 2,2-dimetoxietilamina y 30 g de hielo se adicionaron 20 ml de una disolución acuosa de HCl 5N enfriada a -40 °C, y a continuación una disolución de 12.1 g (0.15 mol) de cianato potásico en 20 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 h, seguidamente se concentró hasta la mitad del volumen inicial y se extrajo repetidamente con cloroformo, obteniéndose 10.4 g (70%) del compuesto 46. P.f. = 52-4 °C.

IR (KBr): 3500-3200 (NH), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$  = 3.25 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.40 (t, 1H, CH), 5.40 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.95 (t, 1H, NH).

##### 2- Síntesis de N-nitroso-N-(2,2-dimetoxietil)urea (47).

###### Método A.

A una disolución de 7.4 g (0.05 mol) del compuesto 46 en 100 ml de agua y 80 ml de ácido fórmico, enfriada entre 5-10 °C, se adicionó gota a gota una disolución de 6.9 g (0.1 mol) de  $\text{NaNO}_2$  en 20 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La solución acuosa resultante se extrajo repetidamente con cloroformo, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 5.3 g (60%) del producto 47, que cristalizó de éter etílico/pentano, dando un sólido amarillento de p.f. = 67-8 °C (lit<sup>76b</sup> = 68-69 °C).

IR (KBr): 3500-3260 ( $\text{NH}_2$ ), 1730 (CO), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (NO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 3.50 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.50 (t, 1H, CH).

#### Método B.

A una disolución de 1.5 g (0.01 mol) del compuesto 46 en 20 ml de diclorometano se adicionaron 1.48 ml (0.011 mol) de nitrito de isopentilo y 0.68 ml (0.012 mol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, se lavó con agua, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El exceso de reactivo se eliminó a vacío, obteniéndose 0.71 g (40%), de un sirupo cuyas características espectroscópicas coincidían con las del producto 47, obtenido según el método A.

#### 3- Síntesis de 2,2-dimetoxidiazacetano (48)

A una mezcla de 100 ml de éter y 100 ml (0.1 mol) de disolución acuosa de NaOH 1N, enfriada a 0 °C, se adicionaron en pequeñas porciones 8.9 g (0.05 mol) de N-nitroso-N-(2,2-dimetoxietil)urea (47), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C. A continuación, la fase orgánica se decantó, secó sobre KOH y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 4.6 g (80%) del producto 48.

IR (entre cristales):  $2078\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 3.02 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (d, 1H,  $\text{CHN}_2$ ), 4.90 (d,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 1H ( $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ )).

#### 4- Reacciones de adición de 2,2-dimetoxidiazacetano a olefinas.

##### 4.1- Adición a estireno.

##### 4.1.1- Vía pirazolinas. Método A.

##### - Síntesis de 3-dimetoximetil-5-fenil-1-pirazolina (49).

Una mezcla de 5.2 g (0.05 mol) de estireno y 6.4 g (0.055 mol) del diazocompuesto 48 se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Posteriormente, el estireno sin reaccionar se

eliminó a vacío, obteniéndose 7.3 g (65%) de una mezcla de dos pirazolinas diastereoméricas E y Z, que no pudieron ser separadas.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.48 (m, 1H, pirazolina), 1.42 (m, 1H, pirazolina), 3.35, 3.41, 3.44, 3.46 (s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 4.72, 4.92 (d,  $J=4.3$ ,  $J=3.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 5.06 (m, 1H, pirazolina), 5.58 (m, 1H, pirazolina), 7.24 (m, 5H, arom).

- Síntesis de 1-dimetoximetil-2-fenilciclopropano (50).

Una disolución de la mezcla de pirazolinas 49 (2.20 g, 0.01 mol), en 300 ml de benceno, se sometió a fotólisis durante 24 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un sirupo que se cromatografió en columna (éter de petróleo/éter etílico, 18:1). Se obtuvieron dos fracciones:

Fracción A.  $R_f=0.42$ , constituida por 0.77 g (40%) del isómero (E)-1-dimetoximetil-2-fenilciclopropano (50a)<sup>76d</sup>.

$^1\text{H}$ -RMN( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 0.95 (ddd,  $J=8.8$ ,  $J=5.3$ ,  $J=4.9$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.08 (ddd,  $J=8.8$ ,  $J=5.8$ ,  $J=5.3$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.40 (m,  $J=8.8$ ,  $J=5.8$ ,  $J=4.9$ ,  $J=4.9$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.00 (m,  $J=8.8$ ,  $J=4.9$ ,  $J=4.9$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.36, 3.37 (s, 6H,  $\text{O}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.29 (d,  $J=4.9$  Hz,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 7.16 (m, 5H, arom).

- Fracción B.  $R_f=0.32$  (éter de petróleo/éter etílico, 9:1), constituida por 0.48 g (25%) de un producto que se identificó como (Z)-1-dimetoximetil-2-fenilciclopropano (50b)<sup>76d</sup>.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 0.97 (m,  $J=6.1$ ,  $J=5.8$ ,  $J=5.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.04 (m,  $J=8.7$ ,  $J=8.7$ ,  $J=5.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.44 (m,  $J=8.7$ ,  $J=8.7$ ,  $J=8.0$ ,  $J=5.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.22 (m,  $J=8.7$ ,  $J=8.7$ ,  $J=6.1$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.05, 3.20 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 7.14 (m, 5H, arom).

- Síntesis del ciclopropano 50 por ciclopropanación directa, en presencia de un catalizador. Método B.

A una disolución de 0.21 g (2.0 mmol) de estireno en 10 ml de éter etílico, enfriada a 0 °C, se adicionaron 2.2 g (0.01 mmol) de  $(\text{AcO})_2\text{Pd}$  y a continuación, gota a gota, una disolución de 2.3 g (0.02 mol) del diazocompuesto 48 en 50 ml de éter etílico, y la disolución se continuó agitando a esa temperatura durante 2 h. A continuación se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose una mezcla de los dos ciclopropanos diastereoméricos, que se separaron en gel de sílice, como se indica en el método A, obteniéndose 0.45 g (12%) del compuesto 50a y 0.15 g (4%) del producto 50b.

#### 4.2- Adición a vinilacetato de metilo.

##### 4.2.1- Síntesis de 5-dimetoximetil-1-pirazolin-3-acetato de metilo (51).

Una mezcla de 1.0 g (0.01 mol) de vinilacetato de metilo y 1.39 g (0.012 mol) del diazocompuesto 48 se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. A continuación, se eliminó a vacío el exceso de olefina, obteniéndose 1.94 g (90%) de una mezcla de las pirazolinas diastereoméricas 51, que no pudieron ser separadas. Relación diastereomérica 60:40.

IR (entre cristales):  $1740\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.18 (m, 2H, pirazolinas), 1.95 (m, 2H, pirazolinas), 2.43 (m, 2H,  $\text{CHH}$ ), 3.15 (m, 2H,  $\text{CHH}$ ), 3.31, 3.35, 3.42, 3.44 (s, 12H,  $\text{O}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.64, 3.66 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), ca. 4.6 (m, 4H, pirazolinas), 4.63 (d,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 4.79 (d,  $J=4.0\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 4.83 (m, 4H, pirazolinas).

#### 4.2.2- Síntesis de (2-dimetoximetil-1-ciclopropil)acetato de metilo (52).

Una mezcla de 2.2 g (0.01 mol) de las pirazolinas (51) en 250 ml de benceno se sometió a descomposición fotolítica, en las condiciones habituales, durante 16 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 1.5 g (80%) de la mezcla de los dos ciclopropil derivados isómeros (52) que no pudieron ser separados. Estos productos descomponen cuando se intentan purificar por columna, por lo que se usaron sin purificar en la siguiente reacción.

Relación de diastereoisómeros 60:40.

IR(KBr):  $1750\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})$ :  $\delta$ =0.42, 0.71 (2m, 1H, ciclopropano), 0.91 (m, 1H, ciclopropano), 1.22 (m, 2H, ciclopropano), 2.19 (dd,  $J$ =15.7,  $J$ =7.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (dd,  $J$ =15.7,  $J$ =6.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32, 3.33, 3.34, 3.35 (4s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.69, 3.70 (2s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.10, 4.15 (2d,  $J$ =6.4,  $J$ =5.3 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ).

#### 4.3- Adición de 2,2-dimetoxidiazoetano a acrilato de metilo.

Síntesis de 3-dimetoximetil-2-pirazolín-5-carboxilato de metilo (53).

La reacción de 0.4 g (5.0 mmol) de acrilato de metilo y 0.6 g (5.0 mmol) del diazoderivado 48, según el método B, propuesto para el compuesto 50, condujo a un producto que se purificó por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 0.35 g (40%) de la 2-pirazolina 53<sup>76d</sup> como un sirupo.

IR (KBr): 3340 (NH), 1700 (C=O),  $1570\text{ cm}^{-1}$  (N=C).

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})$ : 2.85 (dd,  $J$ =17.6,  $J$ =7.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.01 (dd,  $J$ =17.6,  $J$ =10.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40, 3.42 (2s,  $\text{O}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 (m, 1H, CH), 4.18 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 6.33 (s, 1H, NH).

5- Hidrólisis del grupo acetal a aldehído.

5.1- Ciclopropilaldehídos derivados del estireno.

5.1.1- Síntesis de (E)-2-fenilciclopropanocarbaldehído (54a).

Una mezcla de 1.92 g (0.01 mol) del compuesto 50a y 4.8 g (0.1 mol) de ácido fórmico 95% se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Seguidamente se eliminó el exceso de reactivo a vacío, obteniéndose cantidades cuantitativas (1.46 g) del ciclopropil derivado 54a<sup>76d</sup>, como un sirupo.

IR (entre cristales):  $1710\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): 1.53 (ddd, J=8.2, J=6.7, J=5.0 Hz, 1H, ciclopropano), 1.73 (m, J=9.2, J=5.0, J=5.0Hz, 1H, ciclopropano), 2.18 (m, J=8.2, J=5.0, J=4.0Hz, 1H, ciclopropano), 2.63 (ddd, J=9.2, J=6.7, J=4.0 Hz), 7.21 (m, 5H, arom), 9.33 (d, J=4.6 Hz, 1H, CHO).

5.1.2- Síntesis de (Z)-2-fenilciclopropanocarbaldehído (54b).

A una disolución de 1.92 g (0.01 mol) del compuesto 50b en 20 ml de cloroformo se adicionaron 1.6 g (0.03 mol) de ácido fórmico 85% y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente y el exceso de reactivo se eliminaron a vacío, obteniéndose cantidades cuantitativas (1.46 g) del compuesto (54b)<sup>76d</sup>, como un sirupo.

IR (entre cristales):  $1710\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): 1.59 (ddd, J=8.5, J=8.1, J=5.4 Hz, 1H, ciclopropano), 1.88 (m, J=7.7, J=5.4, J=5.2Hz, 1H, ciclopropano), 2.13 (m, J=8.5, J=8.0, J=5.2Hz, 1H, ciclopropano), 2.83 (dd, J=8.1, J=8.0, J=7.7 Hz, 1H, ciclopropano), 7.26 (m, 5H, arom), 8.66 (d, J=6.8 Hz, 1H, CHO).

## 5.2- Ciclopropilaldehidos derivados de vinilacetato de metilo.

Síntesis de los isómeros (E) y (Z) de (2-formilciclopropil)acetato de metilo (55).

Una mezcla de 1.88 g (0.01 mol) de los acetales 51 y 4.6 g (0.1 mol) de ácido fórmico 85% se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, el exceso de reactivo se eliminó a vacío y el residuo obtenido se cromatografió en gel de sílice con mezcla éter de petróleo/éter etílico (5:1).

Fracción A. Rf= 0.12. Formada por 0.50 g (35%) de un sólido que funde a 24 °C, que se identificó como [(E)-2-formilciclopropil]acetato de metilo (55a).

IR (entre cristales): 1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.02 (ddd, J=8.2, J=6.5, J=5.0 Hz, ciclopropano), 1.39 (m, J=8.8, J=5.0, J=4.9 Hz, 1H, ciclopropano), 1.78 (m, J=8.8, J=6.4, J=4.0 Hz, 1H, ciclopropano), 1.83 (m, J=8.2, J=5.1, J=4.9, J=4.0 Hz, 1H, ciclopropano), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 9.11 (d, J=5.1 Hz, CHO).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ : %C, 59.15, %H, 7.04; Hallado, %C 59.43, %H, 6.90.

Fracción B. Rf=0.17. Constituida por 0.36 g (25%) de un sirupo que se identificó como [(Z)-2-formilciclopropil]acetato de metilo (55b).

IR (entre cristales): 1745, 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.22 (m, J=6.8, J=5.0, J=5.0 Hz, 1H, ciclopropano), 1.26 (m, J=8.6, J=8.4, J=5.0 Hz, 1H, ciclopropano), 1.78 (m, J=8.4, J=8.4, J=6.8 Hz, 1H, ciclopropano), 2.16 (m, J=8.6, J=8.4, J=5.0, J=3.2 Hz, 1H, ciclopropano), 2.49 (dd, J=17.0, J=8.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.69 (dd, J=17.0, J=6.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 9.70 (d, J=3.2 Hz, 1H, CHO).



Análisis elemental:

Calculado para  $C_7H_{10}O_3$ : %C, 59.15, %H, 7.04; Hallado: %C, 59.35, %H, 7.27.

6- Síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos ciclopropánicos.

6.1- Síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos derivados de 2-fenilciclopropanocarbaldehído.

6.1.1- Síntesis de 2-[(E)-2-fenilciclopropil]aminoacetoni-  
lo.

Método A.

A una disolución de 0.59 g (0.011 mol) de  $ClNH_4$ , 0.49 g (0.01 mol) de NaCN y 1.54 ml (0.011 mol) de  $NH_4OH$  25%, en la mínima cantidad de agua, se añadió una disolución de 1.46 g (0.01 mol) del producto 54a en 5 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La disolución resultante se extrajo con diclorometano, secó sobre  $Na_2SO_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 1.3 g de un sirupo que se cromatografió en columna de gel de sílice, con mezcla acetato de etilo/hexano 1:1.

Fracción A. ( $R_f=0.57$ ). Formada por 0.52 g (30%) del aminonitrilo diastereomérico 56a.

IR (entre cristales): 3380, 3310 (NH), 2235  $cm^{-1}$  (CN).

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ): 1.10 (m,  $J=8.5$ ,  $J=5.7$ ,  $J=5.5$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.17 (m,  $J=9.3$ ,  $J=5.7$ ,  $J=5.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.53 (m,  $J=8.5$ ,  $J=6.6$ ,  $J=5.7$ ,  $J=4.6$  Hz, 1H, CH), 2.06 (m,  $J=9.3$ ,  $J=5.5$ ,  $J=4.6$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.75 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $CHCN$ ), 7.19 (m, 5H, arom).

Este aminonitrilo se transformó en su hidrocloreuro por adición de una disolución etanólica de HCl (5%) y recrystalizó de etanol/éter etílico, dando un sólido blanco de p.f. = 150-1 °C.

E.M.: 156(2), 154(11), 144(12), 128(12), 117(76), 116(18), 115(75), 106(100), 104(15), 91(35), 77(12), 51(14).

Fracción B. (Rf=0.47). Constituida por 0.52 g (30%) del aminonitrilo diastereomérico **56b**.

IR (entre cristales): 3380, 3310 (NH<sub>2</sub>), 2230 cm<sup>-1</sup> (CN).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): 1.10 (m, J=8.7, J=5.7, J=5.3Hz, 1H, ciclopropano), 1.15 (m, J=9.4, J=5.8, J=5.7Hz, 1H, ciclopropano), 1.54 (m, J=8.7, J=6.1, J=5.8, J=4.8Hz, 1H, ciclopropano), 2.11 (m, J=9.4, J=5.3, J=4.8Hz, 1H, ciclopropano), 3.80 (d, J=6.1 Hz, 1H, CHCN), 7.20 (m, 5H, arom).

Este aminonitrilo se trató como el anterior, y se recrystalizó en forma de hidrocioruro, de etanol/éter etílico, dando un sólido blanco de p.f.= 225-7 °C.

E.M.: 172(2), 154(11), 146(52), 129(36), 128(19), 117(79), 115(73), 106(100), 91(42), 77(15), 51(15), 39(17).

#### Método B.

A 2.6 ml (0.01 mol) de una solución de NaHSO<sub>3</sub> 40% se adicionaron 1.46 g (0.01 mol) del aldehído **54a**, apareciendo inmediatamente un precipitado blanco. Sobre la combinación bisulfítica se añadieron 1.4 ml (0.01 mol) de una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH 25% y se mantuvo con agitación durante 18 h. A continuación, se añadieron 0.49 g (0.01 mol) de NaCN, disueltos en la mínima cantidad de agua (es necesario tomar precauciones por el posible desprendimiento de HCN), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h. El producto así obtenido se extrajo con diclorometano, secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 1.2 g (70%) de un sirupo que se cromatografió en gel de sílice con mezcla acetato de etilo/hexano 1:1, obteniéndose 0.43 g (25%) del compuesto **56a** y 0.43 g (25%) del compuesto **56b**, descritos en la reacción anterior.

#### Método C.

A una disolución de 0.29 g (2.0 mmol) del compuesto **54a**, en 5 ml de benceno, se adicionó una disolución de 0.4 g (8.0 mmol) de NaCN en 5 ml de agua y 4 mg (0.02 mmol) de TEBAC y la

mezcla de reacción, fuertemente agitada, se calentó a reflujo durante 24 h. A continuación, se decantó la fase orgánica, lavó con agua y secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó a vacío, recuperándose 0.25 g (85%) del producto de partida inalterado.

#### Método D.

A una disolución de 0.29 g (2.0 mmol) del compuesto 54a y 0.51 ml (4.0 mmol) de  $\text{ClSiMe}_3$ , en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro, se adicionaron 0.29 g (6.0 mmol) de NaCN y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, sin que por CCF se observara evolución. A continuación, se calentó a 40 °C durante 18 h, obteniéndose una mezcla de productos intratable.

#### 6.1.2- Síntesis de 2-[(Z)-2-fenilciclopropil]-2-aminoacetoni- trilo (57).

#### Método A.

Siguiendo el método A, descrito para el compuesto 56, se hicieron reaccionar 1.46 g (0.01 mol) del aldehído 54b, obteniéndose un producto que se purificó por cromatografía en gel de sílice con mezcla acetato de etilo/hexano 1:1, proporcionando 1.0 g (60%) de un sirupo que se identificó como el aminonitrilo 57.

IR (KBr): 3380, 3320 ( $\text{NH}_2$ ), 2220  $\text{cm}^{-1}$  (CN).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.05 (m,  $J=6.1$ ,  $J=6.1$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 1.22 (m,  $J=9.3$ ,  $J=8.4$ ,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 1.55 (m,  $J=9.9$ ,  $J=8.6$ ,  $J=8.4$ ,  $J=5.7$ , 1H, ciclopropano), 2.45 (m,  $J=9.3$ ,  $J=8.6$ ,  $J=6.1$ , 1H, ciclopropano), 2.94 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H, CHCN), 7.29 (m, 5H, arom).

#### Método B.

A partir de 1.46 g (0.01 mol) del compuesto 54b, siguiendo el procedimiento descrito para el isómero E, se obtuvieron 1.46 g de un sirupo que se purificó por cromatografía en gel de sílice

con mezcla acetato de etilo/hexano 1:1, obteniéndose 0.9 g (50%) de un único producto, que se identificó como el derivado 57 descrito por el método A.

6.1.3- Síntesis de [(E)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-1-feniletil-aminoacetonitrilo (59).

Método A.

A una disolución de 1.57 g (0.01 mol) de hidrocloreuro de (R)-N-1-feniletilamonio y 0.49 g (0.01 mol) de NaCN, en 10 ml de agua, se añadió una disolución de 1.46 g (0.01 mol) del producto 54a en 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 2.3 g de un sirupo cuyo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostró señales diferenciadas correspondientes a 4 isómeros del  $\alpha$ -aminonitrilo 59, que aparecen como dos parejas de diastereoisómeros en una relación 80:20. Este sirupo se llevó a pH ácido con solución de HCl en etanol 10% y se cristalizó de etanol/éter etílico, obteniéndose 1.9 g (70%) de un sólido, que se identificó como mezcla de los dos diastereoisómeros mayoritarios, que no pudieron ser separados por cromatografía en gel de sílice o cristalización.

IR (KBr): 3320 ( $\text{NH}_2$ ), 2220  $\text{cm}^{-1}$  (CN).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.18 (m, 2H, ciclopropano), 1.36, 1.37 (dd,  $J=6.7$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (m, 1H, ciclopropano), 2.19 (m, 1H, ciclopropano), 3.26 (t, 1H, 2CHCN), 4.07 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.30 (m, 5H, Ph).

Método B.

A una disolución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$  40% (0.52 ml, 2.0 mmol) se adicionaron 0.29 g (2.0 mmol) del aldehído 54a, apareciendo inmediatamente un precipitado blanco. Posteriormente se añadieron 0.33 g (2.1 mmol) de hidrocloreuro de (R)-N-1-feniletilamonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h.

A continuación se adicionaron 0.10 g (2.1 mmol) de NaCN, agitándose a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y agua, se separó la fase orgánica, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un sólido que por  $^1\text{H}$ -RMN se identificó como una mezcla de dos parejas de diastereoisómeros del compuesto 59, en una proporción 80:20. Esta mezcla se trató con una disolución etanólica de HCl 10%, formándose el hidrocloreto, que cristalizó de etanol/éter etílico, separándose 0.28 g (50%) de la mezcla de diastereoisómeros mayoritarios, que se correspondía con la obtenida por el método A.

#### 6.1.4- Síntesis de 2-[(Z)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-1-feniletil-aminoacetonitrilo (60).

Por reacción de 0.29g (2.0 mmol) del aldehído 54b, según el método A descrito en el apartado anterior, se obtuvo una mezcla (50:50) correspondiente a dos diastereoisómeros del aminonitrilo 60, que se separaron por cromatografía en gel de sílice, con hexano/acetato de etilo 10:1, como eluyente. Ambos diastereoisómeros suponemos que se corresponden con los isómeros 1R,2S y 1S,2R del ciclopropano.

Fracción A:  $R_f=0.39$  (hexano/acetato de etilo, 5:1). Formada por 0.16 g (30%) de un isómero (60a) de 2-[(Z)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-feniletilaminoacetonitrilo.

IR (entre cristales): 3340 (NH), 2210  $\text{cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta=0.87$  (dd,  $J=6.4$ ,  $J=6.2$ ,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 1.09 (m,  $J=8.7$ ,  $J=8.4$ ,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 1.16 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 (m,  $J=9.9$ ,  $J=8.7$ ,  $J=8.2$ ,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropano), 2.32 (m,  $J=8.4$ ,  $J=8.2$ ,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropano), 2.40 (d,  $J=9.9\text{ Hz}$ , 1H, CHCN), 3.82 (c,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 6.57-7.09 (m, 5H, arom).

Fracción B.  $R_f=0.25$  (hexano/acetato de etilo, 5:1).

Constituida por 0.16g (30%) del isómero **60b** de 2-[(Z)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-1-feniletilaminoacetonitrilo.

IR(entre cristales): 3330 (NH), 2230  $\text{cm}^{-1}$  (CN).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ =0.87 (dd, J=6.3, J=5.9, J=5.9 Hz, 1H, ciclopropano), 1.11 (m, J=8.5, J=8.4, J=5.9 Hz, 1H, ciclopropano), 1.38 (d, J=6.5 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (m, J=10.1, J=8.5, J=8.4, J=5.9 Hz, 1H, ciclopropano), 2.30 (d, J=10.1 Hz, 1H, CHCN), 2.35 (m, J=8.4, J=8.4, J=6.3 Hz, 1H, ciclopropano), 3.88 (c, J=6.5 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 6.12 (m, 5H, arom).

#### 6.2- Intentos de síntesis de 2-[ciano-(R)-1-feniletilaminometil]ciclopropilacetato de metilo.

##### Método A.

A una disolución de 1.57 g (0.01 mol) de hidrocloruro de (R)-N-1-feniletilamonio y 0.49 g (0.01 mol) de NaCN, en 10 ml de agua, se añadió una disolución de 1.42 g (0.01 mol) del aldehido **55a** en 10 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 2.0 g de un sólido intratable.

##### Método E.

A una disolución de 0.28 g (2.0 mmol) del aldehido **55a**, en 10 ml de benceno anhidro, se adicionaron 0.25 ml (2.0 mmol) de R-1-feniletilamina y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h hasta que, siguiendo la reacción por la desaparición de la banda de C=O en IR, se comprueba que se ha completado.

A continuación, trabajando en atmósfera de argon, se adicionaron 0.29 ml (2.2 mmol) de  $\text{CNSiMe}_3$  y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se trató con disolución etanólica de HCl 10%. El producto sólido obtenido se intentó cristalizar de distintos disolventes sin conseguirlo, por lo que fue hidrolizado directamente por calefacción a reflujo con HCl 6N, obteniéndose un aceite amarillo que se recrystalizó de acetato de etilo/éter,

aislándose 0.03 g del hidrocloreuro de N-1-feniletilamonio como único producto de reacción.

#### 7- Hidrólisis de $\alpha$ -aminonitrilos ciclopropánicos.

##### 7.1- Hidrólisis de 2-[(E)-2-fenilciclopropil]aminoacetonitrilo.

##### Síntesis de $\alpha$ -[(E)-2-fenilciclopropil]glicina (31).

A una disolución de 0.86 g (5.0 mmol) del correspondiente isómero de [(E)-(2-fenilciclopropil)aminoacetonitrilo en 8.3 ml de dioxano, se adicionaron 8.3 ml (50.0 mmol) de una disolución acuosa de HCl 6N y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación, se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, trató con carbón activo y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 0.97 g (85%) de un sólido que se recristalizó de etanol/éter etílico.

La hidrólisis del aminonitrilo diastereomérico (56a), según el procedimiento descrito arriba, condujo al diastereoisómero 62a del aminoácido [(E)-2-fenilciclopropil]glicina, como un sólido blanco de p.f. = 230-2 °C.

IR (KBr): 3580-2500 (OH, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN(D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.27 (m, J=9.0, J=5.7, J=5.5Hz, 1H, ciclopropano), 1.36 (m, J=9.2, J=5.7, J=5.5Hz, 1H, ciclopropano), 1.58 (m, J=10.0, J=9.2, J=5.5, J=4.5Hz, 1H, ciclopropano), 3.62 (d, J=10.0Hz, 1H, CHCO<sub>2</sub>H).

E.M.: 191 (6), 146(85), 129(100), 128(44), 117 (95), 115 (56), 106(89), 91(34), 74(30).

La hidrólisis del aminonitrilo 56b, según el procedimiento descrito anteriormente, condujo al diastereoisómero 62b de  $\alpha$ -[(E)-2-fenilciclopropil]glicina, como un sólido blanco de p.f. = 260-2 °C.

IR (KBr): 3580-2500 (OH, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 1.18 (ddd,  $J=9.3$ ,  $J=5.7$ ,  $J=5.6$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.24 (ddd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=5.7$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 1.47 (m,  $J=10.1$ ,  $J=8.0$ ,  $J=5.6$ ,  $J=4.5$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.33 (m,  $J=9.3$ ,  $J=5.7$ ,  $J=4.5$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.58 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHCO}_2\text{H}$ ).

E.M.: 191(5), 146(90), 129(100), 128(44), 117(83), 115(55), 105(79), 91(34), 74(30).

#### 7.2- Hidrólisis de 2-[(2)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-1-feniletilaminoacetonitrilo (60).

La hidrólisis de ambos diastereoisómeros del aminonitrilo 60 se realizó según el método descrito arriba, a partir de 0.33g (1.0 mmol) de dichos compuestos, por calefacción a reflujo con HCl 6N, obteniéndose 0.05g de (R)-1-feniletilamina como único producto de reacción, y observándose ruptura del anillo de ciclopropano.



## SINTESIS ENANTIOSELECTIVA DE $\alpha,\beta$ -CICLOPROPILAMINOACIDOS.

### 1- Síntesis vía $\alpha$ -benzamidocinamatos quirales.

#### 1.1- Síntesis de los ésteres (S)-láctico y (R)-mandélico del ácido $\alpha$ -benzamidocinámico.

##### Procedimiento General:

A una disolución de 2.5 g (0.01 mol) de (Z)-2-fenil-4-benzilidén-5(4H)-oxazolona, en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadieron 0.015 mol del correspondiente éster del ácido (R)-mandélico o (S)-láctico y 0.2g (0.1 mmol) de ácido p-toluensulfónico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. Todos los cinamatos se purificaron por cromatografía en columna, con gel de sílice como soporte y hexano/acetato de etilo 3:1, como eluyente ( $R_f$  = 0.20-0.30), obteniéndose rendimientos del 60-70%. En todos los casos se recuperó 10-20% de oxazolona inalterada.

Siguiendo este procedimiento se sintetizaron los siguientes compuestos:

#### - $\alpha$ -benzamidocinamato de 1-(S)-etoxicarboniletilo (66).

A partir de 1.7 ml (0.015 mol) de (S)-lactato de etilo, y siguiendo el método general, se obtuvieron 2.3 g del compuesto 66, que se recrystalizó de éter etílico/hexano, dando un sólido blanco de  $\text{mp}=125-7^\circ\text{C}$ .  $[\alpha] +32$  ( $c$  2.1,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3300 (NH), 1730 (CO),  $1660\text{ cm}^{-1}$  (NCO, C=C)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.57 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.21 (c,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.23 (c,  $J=7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.58 (m, 11H, arom, HC=).

E.M.: 367 (18), 350 (24), 249 (19), 105 (100), 77 (25).

-  $\alpha$ -benzamidocinamato de 1-(S)-isopropoxicarboniletilo (67).

Partiendo de 1.98 g (0.015 mol) de (S)-lactato de isopropilo, usando dimetilformamida como disolvente, se obtuvieron 2.3 g (60%) del compuesto 67, que se recrystalizó de acetato de etilo/hexano, dando un sólido blanco de p.f. = 115-7 °C.  $[\alpha] +35$  ( $\pm 1.1$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ )

IR (KBr): 3240 (NH), 1760, 1750 y 1720 (CO), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.20, 1.30 (2d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.60 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.10 (2m, 2H, 2CH), 7.55 (m, 11H, arom, CH=).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 16.92 ( $\text{CHCH}_3$ ), 21.61 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 69.14, 70.01 (CH), 124.11, 127.42, 128.58, 128.70, 129.50, 129.75, 132.05, 132.79, 133.85 (arom, C=C), 164.62, 165.72, 170.06 (C=O).

E.M.: 381 (11), 249 (15), 105 (100), 77 (25), 43 (7).

-  $\alpha$ -benzamidocinamato de 1-(R)-metoxycarbonilbencilo (68).

Por reacción de 2.49 g (0.015 mol) de mandelato de metilo, según se describe en el método general, se obtuvieron 2.5 g (60%) del compuesto 68, como un sólido blanco que se recrystalizó de acetato de etilo/hexano. p.f. = 134-6 °C.  $[\alpha] -73$  ( $\pm 1.19$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3210 (NH), 1760, 1730 (C=O), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (NCO)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DCl}_3$ ): 3.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.30 (s, 1H, CH), 7.52 (m, 16H, arom, HC=).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : %C, 72.29, %H, 5.06, %N, 3.37;

Hallado: %C, 72.75, %H, 5.20, %N, 3.41.

-  $\alpha$ -benzamidocinamato de 1-(S)-isopropoxicarbonilbencilo (69).

A partir de 2.91 g de (R)-mandelato de isopropilo, según se describe en el método general, se obtuvieron 3.1 g (70%) del compuesto 69, que se recrystalizó de acetato de etilo/hexano, dando un sólido blanco de p.f= 109-11 °C.  $[\alpha]$  -58 (c, 0.67,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3240 (NH), 1750, 1725 (CO),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.10, 1.20 (2d, J=6 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.50 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.00 (s, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 7.55 (m, 16H, arom, HC=).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 21.37, 21.63 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 69.60 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 75.73 ( $\text{CHPh}$ ), 123.92, 127.43, 127.51, 128.59, 128.68, 129.10, 129.61, 129.85, 132.02, 133.47, 133.80, 133.91 (arom, HC=), 164.59, 165.75, 168.05 (C=O).

E.M.: 249(13), 107(48), 105(100), 79(22), 77(43).

#### 1.2- Síntesis de los ciclopropilderivados de los $\alpha$ -benzamidocinamatos quirales.

##### Método General.

A una solución de aproximadamente 0.03 mol de diazometano, obtenido a partir de 0.52 g (0.05 mol) de nitrosometilurea, en 100 ml de éter, enfriada a 0 °C, se adicionaron 0.01 mol del correspondiente  $\alpha$ -benzamidocinamato y la mezcla de reacción se abandonó a esa temperatura durante 2-5 días según la naturaleza del sustrato. A continuación, se añadió una pequeña cantidad de  $\text{CaCl}_2$  para eliminar el exceso de diazometano y el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de pirazolinas diastereoméricas así obtenida no permitió el aislamiento de éstas más que en un caso (Ver posteriormente la obtención de 1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilato de 1-(R)-isopropoxicarbonilbencilo). En el resto, el residuo obtenido por evaporación del disolvente se disolvió en 300 ml de benceno y se sometió a fotólisis durante

5-8 h. Finalmente, el disolvente se eliminó a vacío y los productos se purificaron por recristalización, obteniéndose rendimientos del 60-65% en la reacción global.

La proporción de diastereoisómeros se determinó en el bruto de reacción por  $^1\text{H}$ -RMN, midiendo la relación de intensidades de las señales correspondientes al protón ciclopropánico CHPh en ambos diastereoisómeros.

La adición de diazometano se repitió para cada cinamato a  $-18^\circ\text{C}$ , observándose un aumento de los tiempos de reacción (fueron necesarios periodos de 5-8 días para completarla) y ninguna variación significativa en la proporción de diastereoisómeros.

Siguiendo este método se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilatos de 1-(S)-etoxicarboniletilo (70).

Por reacción de 3.67 g (0.01 mol) del cinamato 66 con diazometano, seguida de fotólisis y cristalización de acetato de etilo:hexano, se obtuvieron 2.3 g (50%) del ciclopropil derivado 70, como una mezcla de diastereoisómeros, que no se pudo separar. Relación diastereomérica 50:50.

IR (KBr): 3330 (NH), 1750 (CO),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.29 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.51 (d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.92 (dd,  $J=8.4$ ,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropa-  
no), 2.40 (dd,  $J=9.3$ ,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropa-  
no), 3.26 (dd,  $J=9.3$ ,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropa-  
no), 4.22 (d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.18 (c,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H, CH), 6.09 (s, 1H, NH), 7.36 (m, 10H, arom).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.30 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46 (d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.91 (dd,  $J=8.0$ ,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropa-  
no), 2.39 (dd,  $J=9.4$ ,  $J=6.1$ , 1H, ciclopropa-  
no), 3.07 (dd,  $J=9.4$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropa-  
no), 4.21 (c,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.14 (c,  $J=7.1$ , 1H, CH), 6.10 (s, 1H, NH), 7.36 (m, 10H, arom).

Análisis elemental:

- Calculado para  $C_{22}H_{23}NO_5$ : %C, 69.29, %H, 6.04, %N, 3.67;  
Hallado: %C, 69.32, %H, 6.32, %N, 3.90.

- 1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilatos de 1-(S)-isopropoxycarboniletilo (71).

A partir de 3.81 g (0.01 mol) del cinamato 67, siguiendo el método general propuesto, se sintetizó el compuesto 71, como una mezcla de diastereoisómeros, que se recrystalizó de acetato de etilo, proporcionando 2.0 g (Rto= 50%).

Relación de diastereoisómeros 60:40.

IR (KBr): 3340 (NH), 1750, 1740 (C=O),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.27 (2dd, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.44 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.91 (dd,  $J=8.2$  Hz,  $J=5.9$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.40 (m,  $J=9.6$ ,  $J=5.9$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.07 (dd,  $J=9.6$ ,  $J=8.2$ , 1H, ciclopropano), 6.12 (s, 1H, NH), 7.54 (m, 10H, arom).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.27 (2dd, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.50 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.92 (dd,  $J=8.4$ ,  $J=6.0$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.41 (m,  $J=9.8$ ,  $J=6.0$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.25 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=8.4$  Hz, 1H, ciclopropano), 5.10 (m, 2H, 2CH), 6.07 (s, 1H, NH), 7.54 (m, 10H, arom).

E.M.: 395 (0.72), 336 (1.82), 290 (14), 263 (13), 105 (100), 77 (44), 43 (25).

- 1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilatos de 1-(R)-metoxycarbonilbencilo (72).

Por reacción de 4.15 g (0.01 mol) del cinamato 68 y posterior recrystalización de acetato de etilo/hexano, se obtuvieron 2.6 g (60%) del compuesto 72, como una mezcla de diastereoisómeros que no conseguimos separar.

Relación diastereomérica 50:50.

IR (KBr): 3360 (NH), 1750 y 1730 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.97 (dd,  $J=8.8$ ,  $J=5.7$ , 1H, ciclopropano), 2.45 (dd,  $J=9.2$ ,  $J=5.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.13 (m,  $J=9.2$ ,  $J=8.8$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.03 (s, 1H, CH), 6.11 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 7.36 (m, 15H, arom).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.96 (dd,  $J=8.0$ ,  $J=6.3$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.43 (dd,  $J=9.8$  Hz,  $J=6.3$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.35 (m,  $J=9.8$ ,  $J=8.0$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.01 (s, 1H, CH), 6.05 (s, 1H, NH), 7.36 (m, 15H, arom).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : %C, 72.73, %H, 5.36, %N, 3.26;  
Hallado: %C, 72.82, %H, 5.60, %N, 3.50.

- 1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilatos de 1-(R)-isopropoxycarbonilbencilo (73).

Por reacción de 4.43 g (0.01 mol) del compuesto 69 con 0.03 mol de diazometano, se obtuvo una mezcla de las pirazolinas diastereoméricas 74, que en este caso pudieron separarse por cromatografía en gel de sílice y benceno/éter etílico 6:1, como eluyente.

Relación diastereomérica 60:40.

Fracción A.  $R_f = 0.62$  (benceno/éter etílico, 3:1). Se obtuvieron 1.6 g (33%) de un compuesto que se identificó como (3S,4S)-3-benzamido-4-fenil-1-pirazolin-3-carboxilato de 1-(R)-isopropoxycarbonilbencilo (74a). p.f. = 133 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  0 ( $\pm$  0.9,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3410 (NH), 1745 (CO), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.86, 1.01 (2d,  $J=6.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.46 (dd,  $J=8.1$ ,  $J=4.0$  Hz, 1H, pirazolina), 4.96 (dd,  $J=17.9$ ,  $J=8.1$  Hz, 1H, pirazolina), 4.99 (c,  $J=6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.20 (dd,  $J=17.9$ ,  $J=4.0$  Hz, 1H, pirazolina), 6.20 (s, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 7.09 (m, 15H, arom).

Fracción B. Rf= 0.55 (benceno/éter etílico, 3:1). Se obtuvieron 2.3 g (48%) de un compuesto, que se identificó como (3R,4R)-3-benzamido-4-fenil-1-pirazolin-3-carboxilato de 1-(R)-isopropoxycarbonilbencilo (74b). p.f.= 125 °C.  $[\alpha]$  -129 (c, 0.8. Cl<sub>3</sub>CH).

IR (KBr): 1770, 1740 (CO), 1615 cm<sup>-1</sup> (NCO).

<sup>1</sup>H-RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 0.88, 0.96 (2d, J=6.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.33 (dd, J=7.8, J=2.5 Hz, 1H, pirazolina), 4.87 (dd, J=18.0, J=7.8 Hz, 1H, pirazolina), 4.94 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.01 (dd, J=18.0, J=2.5 Hz, 1H, pirazolina), 6.21 (s, 1H, CHPh), 7.09 (m, 15H, arom).

La reacción fotolítica de 0.24 (1.0 mmol) del compuesto 74a, según se describe en el método general, y posterior cristalización de acetato de etilo/hexano, permitió obtener 0.18 g (80%) de (1R,2R)-1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilato de 1-(R)-isopropoxycarbonilbencilo (73a), como un sólido blanco de p.f.= 143-6 °C.  $[\alpha]$  -13 (c 0.5, Cl<sub>3</sub>CH).

IR (KBr): 3340 (NH), 1735 (CO), 1650 cm<sup>-1</sup> (NCO).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): 1.14, 1.27 (2d, J=6.3 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.95 (dd, J=8.1, J=6.3 Hz, 1H, ciclopropano), 2.43 (dd, J=9.5, J=6.3 Hz, 1H, ciclopropano), 3.34 (dd, J=9.5, J=8.1 Hz, 1H, ciclopropano), 5.05 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.94 (s, 1H, CHPh), 6.04 (s, 1H, NH), 7.36 (m, 15H, arom).

E.M.: 280 (20), 136 (8), 105 (100), 77 (23).

Por fotólisis de 0.24 g (1.0 mmol) del compuesto 74b y posterior cristalización de acetato de etilo, se obtuvieron 0.18 g (80%) de (1S,2S)-1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilato de 1-(R)-isopropoxycarbonilbencilo (73b), como un sólido de p.f.= 199-201 °C.  $[\alpha]$  -86 (c, 0.5, Cl<sub>3</sub>CH).

IR (KBr): 3350 (NH), 1760, 1740 (CO), 1655 cm<sup>-1</sup> (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.15, 1.28 (2d,  $J=6.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.97 (dd,  $J=8.2$ ,  $J=6.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.45 (dd,  $J=9.4$ ,  $J=6.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.12 (dd,  $J=9.4$ ,  $J=8.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 5.06 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.96 (s, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 6.08 (s, 1H, NH), 7.34 (m, 15H, arom).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ = 21.06 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 21.44, 21.67 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 33.05 ( $\text{CH}/\text{ciclopropano}$ ), 39.09 ( $\text{C}/\text{ciclopropano}$ ), 69.55, 75.34 ( $\text{CHPh}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 126.93, 127.42, 127.70, 128.46, 128.61, 128.69, 128.81, 129.11, 131.67, 133.73, 134.05, 134.15 (arom), 168.12, 168.41, 170.88 ( $\text{C=O}$ ).

E.M.: 280 (19), 105 (100), 77 (28).

### 1.3- Hidrocloruros de los ácidos 1-amino-2-fenilciclopropano-carboxílicos (75).

#### Método general:

A una disolución del correspondiente compuesto 73 (2-3 mmol), en 20 ml de ácido acético, se añadieron 10 ml (0.06 mol) de HCl 6N y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación, la solución acuosa se lavó con acetato de etilo. Se trató con carbón activo y finalmente el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose el respectivo aminoácido (70%) que se recristalizó de etanol/éter etílico.

Siguiendo este método se sintetizaron los siguientes enantiómeros:

#### - Hidrocloruro del ácido (1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropano-carboxílico (75a).

Se obtuvo como un sólido blanco, p.f.= 197-9 °C (desc)  
[ $\alpha$ ] +100 ( $\text{c}$ , 0.7,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

IR (KBr): 3500-2400 ( $\text{NH}_3^+$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1735  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ).



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.67 (dd,  $J=8.5$ ,  $J=6.8$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.81 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=6.8$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.04 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=8.5$  Hz, 1H, ciclopropano), 7.25 (m, 15H, arom).

- Hidrocloruro del ácido (1S,2S)-1-amino-2-fenilciclopropano carboxílico (75b).

Por el procedimiento arriba descrito, se obtuvieron 0.6 g (70%) del hidrocloruro 75b, que fue recristalizado de etanol/éter etílico, dando un sólido blanco de p.f. = 200 °C (desc).  $[\alpha]$  -100 (c, 0.6,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

2-Síntesis enantioselectiva de  $\alpha,\beta$ -ciclopropilaminoácidos vía dicetopiperazinas.

2.1- Reacción de (Z)-4-arilidén-2-metil o fenil-5-(4H)-oxazolona con (S)-prolina.

Método general:

A una disolución de 5,6 g (0,14 mol) de NaOH en 150 ml de agua, se añadieron 0,14 mol de S-prolina y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente. A continuación, se añadieron 0,1 mol de (Z)-4-arilidén-2-(fenil o metil)-5(4H)oxazolona y 75 ml de acetona y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, se aciduló con una disolución acuosa de HCl 10% y el precipitado se filtró y lavó con agua fría. De esta forma se obtuvieron los siguientes compuestos.

- (Z)-N-acetildeshidrofénilalanil-(S)-prolina (76).

Según se describe en el método general, se hicieron reaccionar 16,0 g (0,14 mol) de S-prolina y 18,7 g (0,1 mol) de (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona. Se obtuvieron así 30,0 g (90%) del compuesto 76, que recristalizó de agua como un sólido blanco de p.f. = 155-6 °C.  $[\alpha] +86$  ( $\pm 1.0$ , EtOH).

IR (KBr): 3600-2600 (OH,NH), 1750 (CO), 1670 (CONH), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ): 1.85 (m, 3H, prolina), 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (m, 1H, prolina), 3.52 (m, 1H, prolina), 3.70 (m, 1H, prolina), 4.24, 4.70 (2dd, 1H, prolina), 6.24, 6.02 (s, 1H, NH), 7.43 (m, 6H, arom, C=CH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 22.15 ( $\text{CH}_3$ ), 22.36, 24.87 ( $\text{CH}_2$ ), 29.01, 30.37 ( $\text{CH}_2$ ), 45.70, 49.23 ( $\text{CH}_2$ ), 58.58, 61.41 ( $\text{CH}$ ), 19.88, 121.83, 128.00, 128.56, 128.82, 129.01, 131.04, 131.43, 134.10, (arom,  $\text{C}=\text{C}$ ), 166.54, 167.50, 169.16, 169.58, 173.31, 174.21 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EM: 302 (9), 260 (14), 188(15), 187(25), 118 (39), 117 (59), 114 (34), 70 (83), 43 (100).

- Síntesis de N-benzoildeshidrofenilalanil-(S)-prolina (77).

Siguiendo el método general expuesto, se hicieron reaccionar 2.49 g (0.1 mol) de (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona y 16 g (0.14 mol) de S-prolina, obteniéndose 32.8 (90%) del compuesto 77, que se recrystalizó de agua, dando un sólido blanco de p.f. = 115-7 °C.  $[\alpha] -8$  ( $c$  0.52,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3600-2800 (OH, NH), 1730 (CO), 1650, 1620  $\text{cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.03 (m, 2H, prolina), 2.24 (m, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (m, 1H, prolina), 3.52 (m, 1H, prolina), 3.70 (m, 1H, prolina), 4.24 (dd,  $J=7.7$ ,  $J=6.0$  (Hz), 1H, prolina), 6.24 (s, 1H, NH), 7.43 (m, 6H, arom,  $\text{C}=\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 24.84 ( $\text{CH}_2$ ), 28.49 ( $\text{CH}_2$ ), 50.32 ( $\text{CH}_2$ ), 60.29 (CH), 121.24, 127.49, 128.66, 128.82, 128.89, 129.26, 129.57, 131.94, 132.70, 133.29, (arom,  $\text{C}=\text{C}$ ), 165.70, 168.62, 171.98 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

2.2- Adición de diazometano a (S)-N-acetildeshidrofenilalanil-(S)-prolina. Intentos de síntesis de N-(1-acetamido-2-fenilciclopropano-1-carbonil)-(S)-prolina.

A una disolución de 0.6 g (1.50 mmol) de  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , en 20 ml de benceno, se adicionaron 1.5 g (50 mmol) del compuesto 76 y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, el disolvente se eliminó a vacío y el sólido obtenido se recrystalizó de acetato de etilo/hexano, obteniéndose 1.11 g

(70%) de éster metílico de N-acetildeshidrofenilalanil-(S)-prolina (80) p.f.=141-2 °C.  $[\alpha] +88$  ( $c$  0.7,  $Cl_3CH$ ).

IR (BrK): 3450, 3260-3100 (NH), 1750, 1738, 1690, 1650  $cm^{-1}$  (C=O)

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ): 2.0 (m, 2H, prolina), 2.09 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.31 (m, 2H, prolina), 3.70 (m, 1H, prolina), 3.75 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.95 (m, 1H, prolina), 4.64, 4.90 (2m, 1H, prolina), 5.98, 6.19 (2s, 1H, NH), 7.33 (m, 5H, arom).

$^{13}C$ -RMN ( $Cl_3CD$ ): 22.51 ( $COCH_3$ ), 22.76, 25.05 ( $CH_2$ ), 29.49, 30.62 ( $CH_2$ ), 46.08, 50.04 ( $CH_2$ ), 52.07 ( $OCH_3$ ), 58.37, 62.02 (CH), 120.24, 121.60, 128.15, 128.68, 130.03, 130.53, 133.72 (arom), 168.01, 169.88, 172.64, 173.50 (C=O).

E.M.: 316 (16), 274 (15), 130 (15), 129 (23), 128 (65), 118 (38), 70 (100), 43 (21).

### 2.3- Síntesis de dicetopiperazinas.

#### Método A

Una suspensión de 0.01 mol del correspondiente dipéptido, en 15 ml de anhídrido acético, se agitó a temperatura ambiente durante 12-24 h. A continuación, se vertió en hielo, se extrajo con diclorometano y secó sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se eliminó a vacío y el producto de reacción se precipitó con éter etílico.

#### Método B.

A una suspensión de 0.01 mol del correspondiente derivado peptídico, en 30 ml de cloroformo, enfriada a 0°C, se adicionaron 2.1 g (0.01 mol) de dicitclohexilcarbodiimida, se dejó que la disolución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. A continuación, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. Aplicando alguno de estos métodos, se prepararon los siguientes derivados:

- Ciclo (Z)-N-acetildeshidrofénilalanil-(S)-Prolina (78).

Siguiendo el método A, descrito anteriormente, se hicieron reaccionar 3.02 g (0.01 mol) del compuesto 76, obteniéndose por cristalización con éter etílico 2.2 g (80%) de la dicetopiperazina 78, que recrystalizó de acetato de etilo/hexano como un sólido blanco de p.f.=163-5 °C (lit<sup>96</sup>= 169-172 °C).  $[\alpha]$  +57 ( $c$  0.28, Cl<sub>3</sub>CH) (lit<sup>96</sup>= +50.4).

IR (KBr): 1730, 1670 (imida), 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): 2.04 (m, 2H, prolina), 2.36 (m, 1H, prolina), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.39 (m, 1H, prolina), 3.70 (m, 1H, prolina), 4.33 (t, J=80 Hz, 1H, prolina), 7.33 (m, 6H, arom, =CH).

<sup>13</sup>C-RMN (Cl<sub>3</sub>CD):  $\delta$ =23.16 (CH<sub>2</sub>), 27.17, 27.30 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 44.76 (CH<sub>2</sub>), 60.15 (CH), 127.37, 128.65, 128.73, 129.31, 129.91, 133.59 (arom, CH=C), 162.11, 168.86 (CO).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: %C, 67.60, %H, 5.63, %N, 9.86;

Hallado: %C, 67.88, %H, 5.90, %N, 9.71.

Cuando la síntesis se realizó siguiendo el método B, se obtuvo un sólido, que se recrystalizó de acetato de etilo/hexano para dar 1.4 g (50%) de un compuesto cuyas características espectroscópicas y analíticas coincidían con las descritas para el producto 78.

- Ciclo-(Z)-N-benzoildeshidrofénilalanil-(S)-prolina (79).

Siguiendo el método A, se hicieron reaccionar 3.64 g (0.01 mol) del compuesto 77, obteniéndose 2.4 g (70%) de la dicetopiperazina 79, que recrystalizó de acetato de etilo/hexano, dando un sólido blanco de p.f.=156-8 °C.  $[\alpha]$  +76 ( $c$  1.2, Cl<sub>3</sub>CH).

IR (KBr): 1740, 1700, 1670 (imida), 1650 cm<sup>-1</sup> (NCO).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): 2.08 (m, 2H, prolina), 2.41 (m, 2H, prolina), 3.75 (m, 2H, prolina), 4.43 (t, J=8.1 Hz, 1H, prolina), 7.26 (m, 11H, arom, =CH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 23.07 ( $\text{CH}_2$ ), 27.22 ( $\text{CH}_2$ ), 45.36 ( $\text{CH}_2$ ), 59.84 ( $\text{CH}$ ), 127.54, 127.98, 128.43, 128.95, 129.26, 129.34, 130.16, 132.06, 132.83 (arom,  $\text{C}=\text{C}$ ), 161.23, 166.94, 168.14 ( $\text{C}=\text{O}$ ).  
EM: 346 (22), 241 (14), 116 (17), 105 (100), 77 (25).

#### 2.4- Síntesis de ciclopropano-espiro-dicetopiperazinas vía pirazolinás.

##### 2.4.1- Síntesis de 1-pirazolinás.

###### Método general:

A una disolución de 1.0 g (0.03 mol) de diazometano, en 25 ml de benceno, se adicionaron 0.01 mol de la correspondiente dicetopiperazina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días.

A continuación, se añadió  $\text{Cl}_2\text{Ca}$  para eliminar el exceso de diazometano, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. De esta forma se obtuvieron las siguientes pirazolinás.

- 6-acetil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-[(3'S,4'S)-4'-fenil-1'-pirazolina] (82b).

Por reacción de 2.8 g (0.01 mol) del compuesto (78) con 1.0 g (0.03 mol) de diazometano, a temperatura ambiente durante 3 días, según el método general, y posterior recristalización de acetato de etilo, se obtuvieron 2.3 g (70%) de la pirazolina (81b), como un sólido blanco de p.f. = 171-3 °C.  $[\alpha] -266$  (c 1.6,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

Relación diastereomérica > 95:5 (determinado en el crudo de reacción por  $^1\text{H}$ -RMN).

IR (KBr): 1730, 1710, 1685 (imida), 1675 ( $\text{NCO}$ )  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.0 (m, 3H, prolina), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.3 (m, 1H, prolina), 3.66 (dd,  $J=9.0$ ,  $J=8.0$  Hz, 1H, pirazolina), 3.68 (m, 1H, prolina), 3.82 (m, 2H, prolina), 5.10 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=8.0$  Hz, 1H, pirazolina), 5.28 (dd,  $J=18.1$  Hz,  $J=9.0$  Hz, 1H, pirazolina), 7.2 (m, 5H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 22.04 ( $\text{CH}_2$ ), 28.03 ( $\text{CH}_3$ ), 29.56 ( $\text{CH}_2$ ), 46.06 ( $\text{CHPh}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 58.55 (CH), 84.25 ( $\text{CH}_2$ /pirazolina), 104.90 (C/pirazolina), 128.41, 128.89, 128.98, 133.49 (arom), 162.93, 168.39, 173.63 (C=O).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ : %C, 62.58, %H, 5.52, %N, 17.18; Hallado: %C, 62.72, %H, 5.57, %N, 17.20.

- 6-acetil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-[(3'R,4'R)-4'-fenil-1'-pirazolina] (81a).

El diastereoisómero minoritario (81a) se pudo separar por cromatografía en gel de sílice, con acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente, obteniéndose 0.06 g (2%) de un sólido blanco de p.f. = 137-9°C.  $[\alpha] = +16$  ( $\text{C}$  0.8  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1735, 1720, 1710, 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (m, 3H, prolina), 2.56 (m, 1H, prolina), 3.86 (m, 2H, prolina), 4.90 (dd, 1H, prolina), 4.95 (dd,  $J=9.1$ ,  $J=9.0$  Hz, 1H, pirazolina), 5.20 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=9.1$  Hz, 1H, pirazolina), 5.25 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=9.0$  Hz, 1H, pirazolina), 7.14 (m, 5H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$  = 22.38 ( $\text{CH}_2$ ), 27.72 ( $\text{CH}_3$ ), 28.93 ( $\text{CH}_2$ ), 38.52 ( $\text{CHPh}$ ), 46.95 ( $\text{CH}_2$ ), 59.36 ( $\text{CHCO}$ ), 81.02 ( $\text{CH}_2$ /pirazolina), 107.47 (C pirazolina), 127.03, 128.40, 128.83, 133.65 (arom), 160.55, 169.87, 177.20 (C=O).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ : %C, 62.58, %H, 5.52, %N, 17.18; Hallado: %C, 62.76, %H, 5.42, %N, 16.92.

- 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-  
[(3'S,4'S)-4'-fenil-1'-pirazolina] (82b).

Siguiendo el método general, se hicieron reaccionar durante 3 h 3.46 g (0.01 mol) del compuesto (79), separándose por recrystalización de acetato de etilo 0.72 g (70%) del compuesto (82b), como un sólido blanco de p.f. = 194-6 °C.  $[\alpha]$  -260 ( $\pm$  0.56,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

Relación de diastereoisómeros > 95:5 .

IR (KBr): 1710, 1675  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.92 (m, 2H, prolina), 2.16 (m, 2H, prolina), 3.40 (dd, J=9.0, J=8.8 Hz, 1H, pirazolina), 3.70 (m, 1H, prolina), 3.70 (t, 1H, prolina), 3.95 (m, 1H, prolina), 5.08 (dd, J=18.1, J=9.0 Hz, 1H, pirazolina), 5.37 (dd, J=18.1, J=8.8 Hz, 1H, pirazolina), 7.49 (m, 10H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 22.17 ( $\text{CH}_2$ ), 29.79 ( $\text{CH}_2$ ), 45.86 ( $\text{CH}_2$ ), 46.75 ( $\text{CHPh}$ ), 58.52 (CH), 84.75 ( $\text{CH}_2$ /pirazolina), 104.50 (C pirazolina), 128.59, 128.72, 128.97, 129.22, 129.37, 132.80, 133.46, 134.25 (arom), 163.62, 168.55, 172.38 (C=O).

Análisis elemental:

-Calculado para:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ : %C, 68.04, %H, 5.15, %N, 14.43; Hallado: %C, 68.27, %H, 5.04, %N, 14.30.

- 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-  
[(3'R,4'R)-4'-fenil-1'-pirazolina] (82a).

El diastereoisómero minoritario se separó por cromatografía en gel de sílice, con acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente, aislándose 0.6 g (2%) de (82a) como un sólido blanco de p.f. = 177-8 °C.  $[\alpha]$  +2 ( $\pm$  1.0  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR(KBr): 1720, 1705, 1670  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.15 (m, 3H, prolina), 2.55 (m, 1H, prolina), 3.84 (m, 1H, prolina), 3.96 (m, 1H, prolina), 4.97 (dd,  $J=9.4$ ,  $J=9.0$  Hz, 1H, pirazolina), 5.04 (t, 1H, prolina), 5.20 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=9.0$  Hz, 1H, pirazolina), 5.32 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=9.4$  Hz, 1H, pirazolina), 7.03 (m, 10H, arom).

Análisis elemental:

-Calculado para:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ : %C, 68.04, %H, 5.15, %N, 14.43; Hallado: %C, 67.90, %H, 5.20, %N, 14.64.

2.4.2- Descomposición de 1-pirazolinas. Síntesis de ciclopropil derivados.

#### Procedimiento General.

Una solución de la correspondiente pirazolina (0.01 mol), en 300 ml de benceno anhidro, se sometió a fotólisis durante 6-8 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice o por recrystalización. Se obtuvieron así los siguientes compuestos:

- 6-acetil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona -5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (83b).

Siguiendo el método general descrito arriba, se hicieron reaccionar 3.3 g (0.01 mol) de la pirazolina 81b, obteniéndose un sirupo que se purificó por cromatografía en gel de sílice con mezcla acetato de etilo/hexano 1:1, dando 2.7 g (90%) del compuesto 83b como un sólido blanco de p.f. = 144-6 °C.  $[\alpha] -270$  ( $\text{c}$  1.1,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.00 (m, 2H, prolina), 2.20 (m, 2H, prolina), 2.31 (dd,  $J=7.8$ ,  $J=7.4$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.60 (dd,  $J=10.0$ ,  $J=7.4$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.66 (dd,  $J=10.0$ ,  $J=7.8$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.56 (m, 2H, prolina), 4.11 (dd,  $J=7.9$ ,  $J=7.7$  Hz, 1H, prolina), 7.2 (m, 5H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 15.63 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 23.53 ( $\text{CH}_2$ ), 27.37 ( $\text{CH}_3$ ), 27.48 ( $\text{CH}_2$ ), 32.65 ( $\text{CHPh}$ ), 44.85 ( $\text{CH}_2$ ), 46.81 ( $\text{C}/\text{ciclopropano}$ ), 60.52 ( $\text{CH}/\text{prolina}$ ), 127.42, 127.53, 128.74, 134.26 ( $\text{arom}$ ), 166.15, 172.01 ( $\text{C=O}$ ).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : %C, 68.46, %H, 6.04, %N, 9.40; Hallado: %C, 68.77, %H, 6.06, %N, 9.11.

- 6-acetil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'S,2'S)-2'-fenilciclopropano] (83a).

Siguiendo el procedimiento general, se hicieron reaccionar 0.35 g (1.0 mmol) del compuesto 81a, obteniéndose 0.27 g (90%) del ciclopropano 83a, como un sólido blanco de p.f. = 177-9° C.  $[\alpha] -44$  ( $c$  0.5,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1740, 1720, 1675  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.54 (dd,  $J=10.0$ ,  $J=5.4$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.62 (dd,  $J=7.9$ ,  $J=5.4$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.99 (m, 2H, prolina), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (m, 2H, prolina), 3.49 (dd,  $J=10.0$ ,  $J=7.9$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.55 (m, 2H, prolina), 4.51 (t, 1H, prolina), 7.23 (m, 5H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 19.90 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 23.73 ( $\text{CH}_2$ ), 26.03, 26.73 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHPh}$ ), 27.26 ( $\text{CH}_2$ ), 44.64 ( $\text{CH}_2$ ), 46.57 ( $\text{C}/\text{ciclopropano}$ ), 61.26 ( $\text{CHCO}$ ), 127.04, 127.52, 128.12, 135.20 ( $\text{arom}$ ), 166.46, 170.95, 173.69 ( $\text{C=O}$ ).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : %C, 68.46, %H, 6.04, %N, 9.40; Hallado: %C, 68.70, %H, 6.02, %N, 9.30.

- 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (84b).

Operando según se indica en el procedimiento general, se sometieron a fotólisis 3.8 g (0.01 mol) del compuesto 82b, obteniéndose un sirupo que se purificó por cromatografía en gel

de sílice, con acetato de etilo/hexano 1:1, como eluyente, proporcionando 0.9 g (25%) del ciclopropil derivado 50a, que se recrystalizó de acetato de etilo:hexano, como un sólido blanco de p.f.= 161-2°C.  $[\alpha] -321$  ( $\pm 0.62$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1735, 1700, 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.94 (dd,  $J=8.0$ ,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 1.98 (m, 2H, prolina), 2.26 (m, 2H, prolina), 2.67 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 2.83 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 3.61 (m, 2H, prolina), 4.37 (t,  $J=7.6$ , 1H, prolina), 7.27 (m, 10H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 14.65 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 23.54 ( $\text{CH}_2$ ), 26.78 ( $\text{CH}_2$ ), 34.43 ( $\text{CHPh}$ ), 45.31 ( $\text{CH}_2$ ), 47.63 (C/ciclopropano), 59.74 (CH), 127.87, 128.88, 129.06, 130.00, 133.07, 134.09, 134.19 (arom), 166.09, 170.09, 171.45 (C=O).

Análisis elemental:

- Calculado para:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : %C, 73.33, %H, 5.55, %N, 7.78; Hallado: %C, 73.56, %H, 5.52, %N, 7.57.

- 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'S,2'S)-2'-fenilciclopropano] (84a).

Una disolución de 0.39 g (1.0 mmol) del compuesto 82a, en 10 ml de tolueno, se calentó a reflujo durante 12 h. A continuación, se eliminó el disolvente a vacío, obteniéndose un aceite que se cromatógrafió en gel de sílice con acetato de etilo/hexano como eluyente.

Fracción A.  $R_f = 0.33$ . Formada por 0.09 g (25%) de un compuesto que se identificó como ciclo-N-benzoil-2-metil-deshidrofenilalanil-(S)-prolina (85), sólido blanco de p.f.= 202-4 °C.  $[\alpha] +23$  ( $\pm 0.9$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1740, 1695, 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.01 (m, 2H, prolina), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (m, 2H, prolina), 3.69 (m, 2H, prolina), 4.39 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H, prolina), 7.10 (m, 10H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 21.15 ( $\text{CH}_3$ ), 23.62 ( $\text{CH}_2$ ), 23.71 ( $\text{CH}_2$ ), 26.54 ( $\text{CH}_2$ ), 45.25 ( $\text{CH}_2$ ), 60.00 ( $\text{CH}$ ), 127.59, 128.00, 128.19, 128.36, 128.51, 129.33, 132.51, 133.56, 139.01, 142.37 (arom,  $\text{C}=\text{C}$ ), 161.64, 167.94, 169.01.

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : %C, 73.33, %H, 5.55, %N, 7.78; Hallado: %C, 73.60, %H, 5.40, %N, 7.61.

Fracción B.  $R_f = 0.18$ . Se separaron 0.18 g (25%) de un sólido blanco, que se identificó como el compuesto 84a, de p.f. = 153-6 °C.  $[\alpha] -90$  ( $\pm 0.9$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1750, 1690, 1680  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.63 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=5.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.88 (dd,  $J=8.2$ ,  $J=5.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.98 (m, 2H, prolina), 2.30 (m, 2H, prolina), 3.57 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=8.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.61 (t, 2H, prolina), 4.55 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H, prolina), 7.17 (m, 10H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 19.41 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 23.78 ( $\text{CH}_2$ ), 26.38 ( $\text{CHPh}$ ), 26.61 ( $\text{CH}_2$ ), 45.06 ( $\text{CH}_2$ ), 48.29 ( $\text{C}/\text{ciclopropano}$ ), 60.28 ( $\text{CH}$ ), 127.01, 127.49, 127.78, 128.88, 130.53, 132.88, 133.22 (arom), 166.76, 170.65, 172.05 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : %C, 73.33, %H, 5.55, %N, 7.78; Hallado: %C, 73.30, %H, 5.67, %N, 7.64.

## 2.5- Otros intentos de ciclopropanación.

### 2.5.1- Reacción de ciclo-(2)-N-acetil-fenildeshidroalanil-(S)-prolina con metiluro de dimetilsulfoxonio.

A una disolución de 0.28 g (1.0 mmol) de la dicetopiperazina 78, en 10 ml de diclorometano, se adicionaron 0.4 ml (5.0 mmol) de solución acuosa de NaOH (50%), 0.44 g (2.0 mmol) de ioduro de trimetilsulfoxonio y 2 mg. (0.01 mmol) de TEBAC, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. A

continuación, se añadió agua y diclorometano, la fase orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 0.14 g (60%) de ciclo-(Z)-deshidrofenilalanil-(S)-prolina (100), como un sólido blanco, que recrystalizó de acetato de etilo. p.f. = 177-9 °C (lit<sup>96</sup> = 178-9 °C).  $[\alpha] +197$  (c 0.5,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) (lit<sup>96</sup> = +200)

IR (KBr): 3180 (NH), 1750, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.04 (m, 3H, prolina), 2.46 (m, 1H, prolina), 3.65 (m, 1H, prolina), 3.81 (m, 1H, prolina), 4.31 (dd, J=9.8, J=6.2 Hz, 1H, prolina), 6.99 (s, 1H, HC=C), 7.38 (m, 5H, arom), 7.80 (s, 1H, NH).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : %C, 69.42, %H, 5.78, %N, 11.57; Hallado: %C, 69.70, %H, 6.07, %N, 11.82.

#### 2.5.2- Adición de diazometano en presencia de un catalizador.

A una disolución de 0.28 g (1.0 mmol) del compuesto 78 en 10 ml de cloroformo, enfriada a 0 °C, se adicionaron 2.2 mg (0.01 mmol) de  $(\text{AcO})_2\text{Pd}$ , y a continuación, gota a gota, una disolución de 0.84 g (2.0 mmol) de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en 50 ml de éter y la mezcla se continuó agitando a esa temperatura durante 2 h. A continuación se filtró sobre celita y el disolvente se eliminó a vacío, recuperándose cantidades cuantitativas del producto de partida inalterado.

Esta reacción se repitió a temperatura ambiente, usando  $\text{ClCu}$  como catalizador. Tampoco en estas condiciones se observó reacción.

**2.6- Síntesis de (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona -5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (86).**

**2.6.1- Desacetilación de 6-acetil-(7aS)-3a,6-diaza-perhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano].**

A una disolución del compuesto 83b (3.0 g, 0.01 mol), en 50 ml de dioxano, se añadieron 50 ml (0.1 mol) de HCl 2N y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. A continuación, la disolución se concentró y enfrió, precipitando un sólido que se filtró y recrystalizó de metanol, obteniéndose 1.8 g (70%) del producto 86, como un sólido blanco de p.f. = 292-3 °C.  $[\alpha] +100$  (c 0.6,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3210 (NH), 1690 (HNCO), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.40 (dd,  $J=7.7$ ,  $J=6.5$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.03 (m, 3H, prolina), 2.29 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=6.5$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.32 (m, 1H, prolina), 2.74 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=7.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.63 (m, 2H, prolina), 4.09 (dd,  $J=9.1$ ,  $J=7.0$  Hz, 1H, prolina), 5.70 (s, 1H, NH), 7.22 (m, 5H, arom).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : %C, 70.31, %H, 6.25, %N, 10.94; Hallado: %C, 69.97, %H, 6.43, %N, 10.82.

**2.6.2- Desbenzoilación de 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano].**

A una solución del compuesto 84b (0.36 g, 1.0 mmol), en 5 ml de diclorometano, se añadió 0.5 ml (4.0 mmol) de una disolución acuosa de NaOH 30% y 2 mg (0.01 mmol) de TEBAC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo repetidamente con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas y secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a

vacío, obteniéndose 0.17 g (65%) del compuesto 86, que se recrystalizó de metanol. Sus características analíticas y espectroscópicas son idénticas a las descritas para el producto obtenido a partir del N-acetil derivado (83a).

2.7- Hidrólisis de dicetopiperasinas. Síntesis de ácido (1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico (75b).

Hidrólisis ácida.

A una solución de 0.9 g (3.0 mmol) del compuesto 83b, en 5 ml de ácido acético, se adicionaron 5 ml (0.03 mol) de HCl 6N y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. A continuación, la solución acuosa se lavó con cloroformo, trató con carbón activo y el disolvente se eliminó a sequedad, obteniéndose un residuo que se disolvió en el mínimo volumen de agua y se llevó a pH=8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, precipitando 0.14 g (75%) del aminoácido 75b. Este aminoácido se transformó en su hidrocloreuro por adición de una disolución etanólica de HCl 5% y se purificó por recrystalización de etanol/eter etílico dando un sólido blanco de p.f.= 201 °C (desc). [α] +105 (c 0.69, H<sub>2</sub>O).

Sus características analíticas y espectroscópicas, coinciden con aquéllas descritas para el aminoácido obtenido vía benzamidocinamatos.

Por H<sup>1</sup>-RMN se identificó (Z)-estirilglicina<sup>100</sup> como producto secundario, obtenido con un rendimiento del 5%.

<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O): 4.22 (dd, J=8.5, J=1.0 Hz, 1H, CH), 6.43 (dd, J=8.5, J=16.0 Hz, 1H, C=CH), 6.74 (dd, 1H, CHPh), 7.21 (m, 5H, arom).

La fracción soluble en agua se llevó a sequedad, obteniéndose 0.27 g (80%) de un sólido blanco, que se recrystalizó de etanol e identificó como L-prolina inalterada. [α] -81 (c 1.0, H<sub>2</sub>O).

#### 2.7.1- Otros intentos de síntesis.

##### Hidrólisis básica.

Una disolución de 0.30 g (1.0 mmol) del compuesto 83b, en 5 ml (10 mmol) de una disolución etanólica de KOH 2N, se calentó a reflujo durante 3 días, obteniéndose una mezcla de productos intratable.

##### Hidrólisis vía N-Boc derivado.

Una disolución de 0.37 g (1.0 mmol) de 6-t-butoxicarbonil amino-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (89), en 25 ml (50 mmol) de KOH 2N, se calentó a reflujo durante 3 días, sin que por C.C.F. se observara evolución.

La reacción se repitió con 4 ml (50 mmol) de KOH 6N y se calentó a reflujo durante 24 h. Se obtuvo así una mezcla compleja, de la cual no se pudo aislar ningún compuesto.

#### 2.8- Síntesis de N-[(1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropil-1-carbonil]-(8S)-prolina (87).

##### 2.8.1- Hidrólisis de (7aS)-4,7-dioxo-3a,6-diazaperhidroindano-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano].

##### Hidrólisis ácida.

###### Ensayo 1.

A una suspensión de 0.26 g (1.0 mmol) del compuesto 86, en 3.3 ml de ácido acético, se adicionaron 20 ml (10 mmol) de HCl 0.5N, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío, recuperándose el producto de partida inalterado.



Ensayo 2.

A una suspensión de 0.26 g (1.0 mmol) del compuesto **86**, en 10 ml de dioxano, se adicionaron 10 ml (20 mmol) de HCl 2N y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 h. Por C.C.F. se pudo detectar una compleja mezcla de producto de partida, dipéptido, S-prolina y ciclopropilaminoácido.

Hidrólisis básica.

Ensayo 3.

Una disolución de 0.26 g (1.0 mmol) del compuesto desacetilado **86**, en 5 ml (10 mmol) de una disolución 2M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en etanol, se calentó a reflujo durante 48 h. Por C.C.F. se observa una mezcla compleja de productos, aunque la reacción no llega a completarse.

Ensayo 4.

Una disolución de 0.26 g (1.0 mmol) del compuesto N-desacetilado **86**, en 3 ml (3.0 mmol) de una disolución 1N de NaOH en metanol/agua, se calentó a 45 °C durante 48 h, sin que por C.C.F. se observara evolución. Cuando la mezcla se calentó a reflujo se detectó, por C.C.F., mezcla de péptido, S-prolina y ciclopropilaminoácido.

2.8.2- Hidrólisis vía imido ésteres.

- Síntesis de (7aS)-3a,6-diaza-7-etoxi--3a,4,5,7a-tetrahidroindan-4-ona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (**88**).

A una suspensión de 2.56 g (0.01 mol) del compuesto **86**, en 25 ml de diclorometano, se adicionaron 3.8 g (0.02 mol) de Et<sub>3</sub>OBf<sub>4</sub> y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, bajo atmósfera de argón. A continuación, se vertió sobre una solución tampón de fosfato 2.2 M a pH=7, enfriada a 0 °C, y la fase acuosa se extrajo repetidamente con diclorometano.

Las soluciones orgánicas se juntaron, secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un sirupo que se purificó por cromatografía en gel de sílice, con acetato de etilo/hexano 1:1, como eluyente. Se obtuvieron así 2.56 g (90%) del compuesto 88, que se recrystalizó de acetato de etilo. p.f. =  $98^\circ\text{C}$ .

IR (KBr): 1680 (C=N), 1640  $\text{cm}^{-1}$  (NCO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.05 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 (dd,  $J=7.8$ ,  $J=4.6$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.88 (m, 3H, prolina), 2.24 (m, 1H, prolina), 2.29 (dd,  $J=9.6$ ,  $J=4.6$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.76 (dd,  $J=9.6$ ,  $J=7.8$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.44 (m, 1H, prolina), 3.81 (m, 1H, prolina), 3.86, 3.94 (2c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.98 (dd,  $J=14.2$ ,  $J=7.1$  Hz, 1H, prolina).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : %C, 71.83, %H, 7.04, %N, 9.86;  
Hallado: %C, 72.10, %H, 7.30, %N, 9.85.

- Hidrólisis del compuesto 88.

#### Hidrólisis ácida.

A una disolución de 0.28 g (1.0 mmol) del imido ester 88, en 4 ml de tetrahidrofurano, se adicionaron 8 ml (2.0 mmol) de una disolución acuosa de HCl 0.25 M. Inmediatamente comenzó a aparecer un precipitado que se filtró, obteniéndose 0.25 g (100%) de un producto que se identificó como el compuesto 86.

Esta reacción se repitió, usando etanol en lugar de tetrahidrofurano como disolvente. La reacción se mantuvo con agitación a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h. Seguidamente el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose cantidades cuantitativas de la dicetopiperazina 86.

#### Hidrólisis básica.

A una disolución de 0.28 g (1.0 mmol) del compuesto 88 en 4 ml de dioxano, se adicionó una solución de 0.84 g (10 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 12 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 24 h, sin que por C.C.F. se observara evolución. A continuación, se calentó a reflujo durante 48 h, se extrajo con cloroformo, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, recuperándose 0.20 g (71%) del producto de partida inalterado.

Esta reacción se repitió, usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  1.0 M (10 ml, 10 mmol) como base, recuperándose, asimismo, 0.15 g (61%) del producto de partida.

#### Hidrólisis en solución tampón.

A una solución del compuesto 88 (0.28 g, 10 mmol) en 5 ml de dioxano, se adicionaron 30 ml (3.0 mmol) de una solución de tampón acetato 0.1 M a pH=4, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se extrajo con cloroformo, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 0.15 g (60%) del compuesto 86.

#### 2.8.3- Hidrólisis vía imidas. Formación de N-Boc-derivados.

- Síntesis de 6-terc-butoxicarbonil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-fenilciclopropano] (89).

A una disolución del compuesto 86 (2.56 g, 0.01 mol), en 50 ml de diclorometano, se adicionaron 1.38 ml (0.01 mol) de trietilamina, 0.12 g (1.0 mmol) de dimetilaminopiridina y 0.44 g (0.02 mol) de carbonato de dterc-butilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, con acetato de etilo como eluyente, obteniéndose 3.4 g (95%) del compuesto 89. Este producto recristalizó de acetato de etilo, como un sólido blanco de p.f. = 167-9 °C (desc)  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -160$  (c 1.0,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR(KBr): 1740, 1735, 1695  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 1.06 (m, 2H, prolina), 1.33 (m, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 1.53 (m, 1H, prolina), 1.89 (m, 1H, prolina), 2.24 (dd,  $J=7.6$ ,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H, ciclopropano), 2.37 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropano), 2.77 (dd,  $J=9.8$ ,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H, ciclopropano), 2.98 (m, 1H, prolina), 3.15 (m, 1H, prolina), 3.74 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H, prolina), 7.04 (m, 5H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 15.60 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 23.54 ( $\text{CH}_2$ ), 27.11 ( $\text{CH}_2$ ), 27.82 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 32.70 ( $\text{CHPh}$ ), 45.04 ( $\text{CH}_2$ ), 47.57 ( $\text{C}/\text{ciclopropano}$ ), 60.21 ( $\text{CH}$ ), 84.23 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 127.45, 127.71, 128.64, 134.04 (arom), 150.56, 166.25, 169.50 ( $\text{C=O}$ ).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ : %C, 67.42, %H, 6.74, %N, 7.86;  
Hallado: %C, 67.30, %H, 6.61, %N, 7.98.

- Síntesis de N-[(1R,2R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenilciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina (90).

A una disolución del compuesto 89 (3.6 g, 0.01 mol), en 100 ml de tetrahidrofurano, se adicionaron 30 ml (0.03 mol) de NaOH 1N y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se aciduló con HCl 10% y se extrajo con diclorometano, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose 3.4 g (90%) de un compuesto que se identificó como el péptido 90. Este producto recrystalizó de acetato de etilo/hexano, como un sólido blanco de p.f. = 180-3 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -10 (c 0.4,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3540-3160 (NH), 1730, 1650  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 72°C): 1.24 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.62 (m, 6H, 4H prolina, 2H ciclopropano), 3.59 (m, 3H, 1H ciclopropano, 2H, prolina), 4.57 (s, 1H, prolina), 7.10 (m, 5H, arom).

- Desprotección del grupo amino de N-[(1R,2R)-1-terc-butoxi-carbonilamino-2-fenilciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina.

#### Descomposición térmica.

Una muestra del compuesto 90 (0.1 g, 0.3 mmol), se calentó a 180 °C bajo atmósfera de argon durante 5 h, obteniéndose cantidades cuantitativas (0.07 g) del compuesto 86.

#### Hidrólisis ácida:

##### Ensayo 1.

A una disolución de 0.18 g (0.5 mmol) del compuesto 90, en 5 ml de diclorometano, se adicionaron 0.38 ml (5.0 mmol) de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose cantidades cuantitativas (0.12 g) del producto 86.

##### Ensayo 2.

A una disolución de 0.18 g (0.5 mmol) del producto 90, en 2.5 ml de dioxano, se adicionaron 2.5 ml (5.0 mmol) de HCl 2N y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose cantidades cuantitativas (0.12 g) del producto 86.

#### Hidrólisis neutra.

A una disolución de 0.75 g (2.0 mmol) del compuesto 90, en 20 ml de acetonitrilo, se adicionaron 0.60 g (4.0 mmol) de  $\text{tBuMe}_2\text{SiCl}$  y 0.90 g (6.0 mmol) de NaI, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argon, durante 20 h. A continuación se vertió sobre una mezcla de cloroformo y agua. La fase acuosa se separó, se lavó con cloroformo y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se disolvió en la mínima cantidad de agua y la disolución se llevó a pH 6 con

$\text{Na}_2\text{CO}_3$ , precipitando un sólido que se filtró y secó sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ , obteniéndose 0.33 g (60%) de un producto, que se identificó como N-[(1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina (87). Este producto se recrystalizó de isopropanol y, a continuación, de agua. P.f. = 253-4 °C (desc)  $[\alpha] +74$  (c, 0.4, EtOH).

IR (KBr): 3600-2850 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1690 (CO), 1570 ( $\text{CO}_2^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.74 (m, 1H, prolina), 1.83 (dd, J=6.4 Hz, J=8.4 Hz, 1H, ciclopropano), 1.86 (m, 2H, prolina), 2.01 (dd, J=9.7, J=6.4 Hz, 1H, ciclopropano), 2.06 (m, 1H, prolina), 3.14 (dd, J=9.7, J=8.4 Hz, 1H, ciclopropano), 3.22 (m, 2H, prolina), 4.03 (dd, J=8.4 Hz, J=6.9 Hz, 1H, prolina), 7.22 (m, 5H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 21.14 ( $\text{CH}_2$ /ciclopropano), 24.88 ( $\text{CH}_2$ /prolina), 30.74 ( $\text{CH}_2$ /prolina), 34.02 ( $\text{CHPh}$ ), 40.53 (C/ciclopropano), 47.66 ( $\text{CH}_2$ /prolina), 60.77 (CH/prolina), 128.92, 129.17, 129.46, 19.64, 129.87, 135.33 (arom), 171.96, 176.08 (C=O).

## 2.9- Síntesis enantioselectiva de ciclopropilderivados indólicos.

### 2.9.1- Síntesis de (Z)-N-benzoil-N'-acetildeshidrotriptofil-(S)-prolina (92).

A una suspensión de 16.0 g (0.14 mol) de L-prolina, en 200 ml de THF anhidro, se añadieron 19.4 ml (0.14 mol) de  $\text{NEt}_3$  y a continuación 2.31 g (0.1 mol) de (Z)-4-(N-acetil-3-indolil)metilén-2-fenil-5(4H)-oxazolona y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido resultante se disolvió en la mínima cantidad de agua y se aciduló con HCl diluido, precipitando 33 g (75%) del compuesto 92, que se recrystalizó de isopropanol, dando un sólido amarillento de p.f.= 147 °C,  $[\alpha] -4$  (c 1.6, EtOH).

IR (KBr): 3600-2700 (OH, NH), 1715  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.90 (m, 2H, prolina), 2.10 (m, 1H, prolina), 2.25 (m, 1H, prolina), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.70, 3.85 (2m, 2H, prolina), 4.35, 4.90 (2m, 1H, prolina), 6.60, 6.75 (2s, 1H, NH), 7.75 (m, 11H, arom, HC=), 10.15, 10.25 (2s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ): 23.61 ( $\text{CH}_3$ ), 24.77 ( $\text{CH}_2$ ), 28.90 ( $\text{CH}_2$ ), 42.65 ( $\text{CH}_2$ ), 58.80 (CH), 114.41, 115.83, 118.94, 123.61, 125.13, 126.38, 127.73, 128.30, 129.21, 131.42, 131.79, 133.03, 134.57 (arom, C=C), 165.84, 169.13, 173.25 (C=O).

2.9.2- Síntesis de Ciclo-(Z)-N-benzoil-N'-acetildeshidrotriptofil-(S)-prolina (93).

Una suspensión del compuesto 92 (4.45 g, 0.01 mol), en 20 ml de anhídrido acético, se mantuvo con agitación a 0 °C durante 12 h. A continuación, se procedió según el método descrito para el compuesto 78, obteniéndose 3.4 g (80%) de la dicetopiperazina 93, que recrystalizó de acetato de etilo/hexano para dar un sólido blanco de p.f.=166-8°C.  $[\alpha] -34$  (c 0.9,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1740, 1715, 1680, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$  (CC).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.06 (m, 2H, prolina), 2.42 (m, 2H, prolina), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (m, 2H, prolina), 4.44 (t, J=8.1 Hz, 1H, prolina), 7.29 (m, 9H, arom), 8.07 (d, 1H, arom).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 23.00 ( $\text{CH}_2$ ), 23.67 ( $\text{CH}_3$ ), 27.20 ( $\text{CH}_2$ ), 45.39 ( $\text{CH}_2$ ), 59.73 (CH), 113.68, 116.45, 117.30, 118.70, 124.13, 125.98, 126.35, 128.25, 129.10, 129.32, 130.77, 132.36, 133.57, 134.89 (arom, C=C), 161.03, 166.85, 168.61, 169.07 (C=O).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ : %C, 70.26, %H, 4.92, %N, 9.84; Hallado: %C, 70.02, %H, 5.09, %N, 9.66.

2.9.3- 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-[4'-(1'-acetil-3'-indolil)-1'-pirazolina] (94).

Según el método general, se hicieron reaccionar 4.44 g (0.01 mol) del compuesto 93 con 1.0 g (0.03 mol) de diazometano, a temperatura ambiente, durante 2 días, obteniéndose un sólido que se cromatografió en columna de gel de sílice, con acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente.

Relación diastereomérica 80:20.

Fracción A.  $R_f=0.26$ . Se obtuvieron 3.05 g (65%) de un compuesto (94b) que se identificó como el diastereoisómero 3S,4S del compuesto 94. Este compuesto se recrystalizó de éter etílico, dando un sólido blanco de p.f.= 177-9 °C.  $[\alpha] -285$  ( $\pm 0.7$ ,  $Cl_3CH$ ).

IR (KBr): 1715, 1680  $cm^{-1}$  (C=O).

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ): 1.87 (m, 2H, prolina), 2.12 (m, 2H, prolina), 3.42 (m, 1H, prolina), 3.70 (m, 1H, prolina), 3.99 (m, 1H, prolina), 4.08 (dd,  $J=9.2$ ,  $J=8.7$  Hz, 1H, pirazolina), 5.11 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=8.7$  Hz, 1H, pirazolina), 5.47 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=9.2$  Hz, 1H, pirazolina), 7.39 (m, 9H, arom), 8.43 (dd,  $J=$  , 1H, indol).

$^{13}C$ -RMN ( $Cl_3CD$ ): 21.82 ( $CH_2$ ), 23.62 ( $CH_3$ ), 29.41 ( $CH_2$ ), 36.00 (CH/pirazolina), 45.97 ( $CH_2$ ), 58.58 (CH), 85.05 ( $CH_2$ /pirazolina), 105.22 (C/pirazolina), 114.12, 116.81, 117.39, 124.18, 125.01, 125.17, 126.22, 128.54, 130.50, 133.57, 134.03, 135.54 (arom), 162.84, 168.24, 168.31, 173.30 (C=O).

Análisis elemental:

- Calculado para  $C_{26}H_{23}N_5O_4$ : %C, 66.50, %H, 4.90, %N, 14.92; Hallado: %C, 66.34, %H, 5.07, %N, 14.67.

Fracción B.  $R_f=0.43$ . Se separaron 0.66 g (14%) de 94a, diastereoisómero 3R,4R del compuesto 94, que se recrystalizó de acetato de etilo/hexano, obteniéndose un sólido blanco de p.f.= 180 °C.  $[\alpha] -45$  ( $\pm 0.56$ ,  $Cl_3CH$ ).

IR (KBr): 1720, 1680  $cm^{-1}$  (C=O).

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ): 2.11 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.31 (m, 3H, prolina), 2.48 (m, 1H, prolina), 3.94 (m, 2H, prolina), 4.86 (m, 1H, prolina), 5.13 (m,  $J=18.1$ ,  $J=9.2$ , 2H, pirazolina), 5.14 (m,  $J=9.2$ ,  $J=9.1$  Hz, 1H, pirazolina), 5.36 (dd,  $J=18.1$ ,  $J=9.2$  Hz, 1H, pirazolina), 6.72 (s, 1H, indol), 6.89, 7.30, 7.60 (m, 8H, arom), 8.04 (m, 1H, indol).



$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 22.37 ( $\text{CH}_2$ ), 23.25 ( $\text{CH}_3$ ), 29.35 ( $\text{CH}_2$ ), 31.36 ( $\text{CH}$ /pirazolina), 46.86 ( $\text{CH}_2$ ), 59.43 ( $\text{CH}$ ), 82.74 ( $\text{CH}_2$ /pirazolina), 108.25 ( $\text{C}$ /pirazolina), 113.68, 116.57, 119.44, 124.13, 125.73, 126.90, 127.93, 130.87, 133.51, 133.71, 135.32 (arom), 160.44, 167.33, 170.24, 175.29 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ : %C, 66.50, %H, 4.90, %N, 14.92;  
Hallado: %C, 66.23, %H, 5.04, %N, 14.79.

2.9.4- Descomposición de 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-3'-[(3'S,4'R)-4'-(1'-acetil-3'-indolil)-1'-pirazolina]

- 6-benzoil-(7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-(1'-acetil-3'-indolil)ciclopropano] (95b).

Una disolución del compuesto 94b (2.35 g, 5.0 mmol), en 25 ml de tolueno, se calentó a reflujo durante 12 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se cromatografió en gel de sílice, con acetato de etilo como eluyente.

Fracción A.  $R_f$  = 0.68. Se obtuvieron 1.15 g (50%) de un sólido, que se identificó como el ciclopropilderivado 95b. Este compuesto se recrystalizó de acetato de etilo, dando un sólido blanco de p.f. = 213-6 °C.  $[\alpha] -208$  (c 1.0,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1765, 1665  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.93 (dd,  $J=8.6$ ,  $J=8.3$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00 (m, 2H, prolina), 2.19 (m, 2H, prolina), 2.80 (m,  $J=10.0$ ,  $J=8.3$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.84 (m,  $J=10.0$ ,  $J=8.6$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.69 (m, 2H, prolina), 4.37 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H, prolina), 6.73 (s, 1H, indol), 7.33 (m, 8H, arom), 8.53 (d, 1H, indol).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 15.28 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 23.21 ( $\text{COCH}_3$ ), 23.35 ( $\text{CH}_2$ ), 25.38 ( $\text{CH}/\text{ciclopropano}$ ), 26.88 ( $\text{CH}_2$ ), 45.73 ( $\text{CH}_2$ ), 48.62 ( $\text{C}/\text{ciclopropano}$ ), 59.01 ( $\text{CH}$ ), 116.92, 117.53, 117.93, 123.54, 124.33, 126.40, 128.06, 129.78, 130.33, 133.27, 133.57, 136.22 (arom), 165.08, 168.21, 169.92, 171.42 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ : %C, 70.74, %H, 5.22, %N, 9.52; Hallado: %C, 70.54, %H, 5.50, %N, 9.41.

Fracción B.  $R_f = 0.43$ . Se obtuvieron 0.48 g (20%) de un producto que se identificó como ciclo-N-benzoil-N'-acetil-2-metildeshidrotriptofil-S-prolina (96), de p.f. = 202-5 °C.  $[\alpha] -43$  (c 0.6,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1750, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.04 (m, 2H, prolina), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (m, 2H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.70 (m, 2H, prolina), 4.41 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, prolina), 7.18 (m, 9H, arom), 8.31 (d, 1H, indol).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 20.75, 23.50 ( $2\text{CH}_3$ ), 23.51 ( $\text{CH}_2$ ), 26.61 ( $\text{CH}_2$ ), 45.29 ( $\text{CH}_2$ ), 59.57 ( $\text{CH}$ ), 116.94, 118.75, 120.37, 124.14, 125.17, 125.78, 127.74, 128.31, 128.99, 129.67, 132.96, 133.12, 133.77, 135.13 (arom), 161.09, 167.54, 168.14, 170.74 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ : %C, 70.74, %H, 5.22, %N, 9.52; Hallado: %C, 70.45, %H, 5.24, %N, 9.32.

- 6-benzoil-(7a S)-4,7-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'S,2'S)-2'-(1'-acetil-3'-indolil)ciclopropano] (95a).

Siguiendo el método expuesto en la reacción anterior, se realizó la descomposición térmica del compuesto 94a (2.35 g, 5.0 mmol), obteniéndose una mezcla de dos compuestos, que se cromatografiaron en gel de sílice, con acetato de etilo como eluyente.

Fracción A. Rf= 0.43. Se obtuvieron 0.44 g (20%) de un producto cuyos datos espectroscópicos y analíticos coinciden con aquéllos descritos para el compuesto 96.

Fracción B. Rf= 0.20. Se obtuvieron 1.0 g (45%) de un sólido que se identificó como el ciclopropil derivado 95a. Este compuesto se recrystalizó de acetato de etilo/hexano, dando un sólido blanco de p.f.= 180-2 °C.  $[\alpha] +193$  ( $\pm 0.6$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 1750, 1715, 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.80 (dd,  $J=9.9$ ,  $J=5.0$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.83 (dd,  $J=8.3$ ,  $J=5.0$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (m, 2H, prolina), 3.56 (m,  $J=9.9$ ,  $J=8.3$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.66 (m, 2H, prolina), 4.52 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H, prolina), 6.77 (s, 1H, indol), 7.11 (m, 2H, arom), 7.25 (m, 5H, arom), 7.61 (m, 1H, indol), 8.64 (m, 1H, indol).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 17.48 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 19.96 ( $\text{CH}/\text{ciclopropano}$ ), 23.56 ( $\text{CH}_2$ ), 23.65 ( $\text{COCH}_3$ ), 26.70 ( $\text{CH}_2$ ), 45.26 ( $\text{CH}_2$ ), 49.32 (C/ciclopropano), 59.85 (CH), 115.73, 116.61, 119.98, 123.49, 123.66, 125.53, 127.78, 129.83, 130.87, 132.56, 133.64, 135.20 (arom), 166.13, 167.52, 170.05, 171.49 (C=O).

Análisis elemental:

- Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ : %C, 70.74, %H, 5.22, %N, 9.52; Hallado: %C, 70.48, %H, 4.96, %N, 9.27.

#### 2.9.5- Síntesis de (7aS)-3a,6-diazaperhidroindan-4,7-diona-5-es-piro-1'-[(1'R,2'R)-2'-(1'-acetil-3'-indolilciclopropano)] (97).

Una disolución del compuesto 95b (0.44 g, 1.0 mmol) en 5 ml de anilina, se calentó a 80° C durante 24 h. A continuación, se añadió benceno, formándose un precipitado que se filtró, lavó con HCl 5% y secó a vacío sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ , obteniéndose 0.22 g (65%) del producto 97, que se recrystalizó de etanol, dando un sólido blanco de p.f.= 270-2 °C.  $[\alpha] +18$  ( $\pm 0.3$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

IR (KBr): 3210 (NH), 1710, 1690, 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$  + Piridina): 1.73 (m, 2H, prolina), 1.82 (dd,  $J=7.4$ ,  $J=5.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.97 (m, 2H, prolina), 2.35 (dd,  $J=9.7$ ,  $J=5.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.75 (dd,  $J=9.7$ ,  $J=7.4$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.59 (m, 3H, prolina), 7.31 (m, 2H, arom), 7.70 (m, 2H, arom), 8.64 (s, 1H, arom).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ : %C, 67.66, %H, 5.64, %N, 12.46;  
Hallado: %C, 67.40, %H, 5.92, %N, 12.19.

2.9.6- Intentos de síntesis de ácido (1R,2R)-1-amino-2-(3-indolil)ciclopropanocarboxílico.

Hidrólisis básica.

Una disolución de 0.46 g (1.0 mmol) del compuesto 95b, en 10 ml (20 mmol) de KOH etanólica 2N, se calentó a reflujo durante 3 días, obteniéndose una mezcla de productos intratable.

Hidrólisis por transferencia de fase.

A una disolución de 0.46 g (1.0 mmol) del compuesto 95b en 10 ml de diclorometano se adicionó 1 ml (10 mmol) de una disolución acuosa de NaOH (40%) y 0.034 g (0.1 mmol) de  $^n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  y se calentó a reflujo durante 48 h, obteniéndose una mezcla de reacción de la cual no fue posible aislar ningún producto.

2.9.7- Intentos de síntesis de N-[(1R,2R)-1-amino-2-(3-indolil)-ciclopropil-1-carbonil]-(S)-prolina.

- Síntesis de 6-t-butoxicarbonil-(7aS)-3a,6- diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-(3'-N-acetil-indolil)ciclopropano] (98).

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 2.8.3, se hicieron reaccionar 3.38 g (0.01 mol) del derivado 97,

obteniéndose 4.06 g (95%) del compuesto 98, que se recrystalizó de acetato de etilo/hexano. p.f. = 90 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -75 (c 0.9  $\text{Cl}_3\text{CH}$ )

IR(KBr): 1780, 1740, 1715, 1680  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.54 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.93 (dd,  $J=7.4$ ,  $J=7.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.97 (m, 2H, prolina), 2.18 (m, 2H, prolina), 2.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.61 (dd,  $J=10.1$ ,  $J=7.2$  Hz, 1H, ciclopropano), 2.69 (dd,  $J=10.1$ ,  $J=7.4$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.58 (m, 2H, prolina), 3.94 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, prolina), 7.13 (s, 1H, indol), 7.45 (m, 3H, indol), 8.41 (d, 1H, indol).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 17.20 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 22.96, 23.92 ( $\text{COCH}_3$ ,  $\text{CH}/\text{ciclopropano}$ ), 23.53 ( $\text{CH}_2$ ), 27.00 ( $\text{CH}_2$ ), 27.85 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 45.19 ( $\text{CH}_2$ ), 48.00 ( $\text{C}/\text{ciclopropano}$ ), 60.05 (CH), 84.89 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 116.50, 116.97, 117.69, 121.29, 123.83, 125.80, 130.05 (arom), 166.00, 168.50, 169.90 ( $\text{C=O}$ ).

- Hidrólisis de 6-t-butoxicarbonil-(7aS)-3a,6- diazaperhidroindan-4,7-diona-5-espiro-1'-[(1'R,2'R)-2'-(3'-N-acetil-indolil) ciclopropano] (98).

A una disolución de 0.44 g (1.0 mmol) del compuesto 98, en 10 ml de tetrahidrofurano, se adicionaron 3 ml (3.0 mmol) de NaOH 1N y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el producto se recrystalizó de isopropanol, obteniéndose un sólido que se identificó como la sal sódica del ácido 1-acetamido-2-hidroxyciclopropanocarboxílico. p.f. = 230 °C (desc).

IR (KBr): 3300 (OH), 1650 (CO), 1570  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2^-$ ).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.75 (dd,  $J=7.9$ ,  $J=6.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 1.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (dd,  $J=7.9$ ,  $J=6.7$  Hz, 1H, ciclopropano), 3.55 (t,  $J=6.7$ ,  $J=6.7$  Hz, 1H, ciclopropano).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 25.42 ( $\text{CH}_3$ ), 30.54 ( $\text{CH}_2/\text{ciclopropano}$ ), 36.21 (CH/ ciclopropano), 63.85 (C/ ciclopropano), 172.88 ( $\text{CONH}$ ), 183.06 ( $\text{CO}_2^-$ ).

## **VI. CONCLUSIONES**

- 1.- Hemos estudiado la reacción de 2-benzamidocinamato de metilo con dibromocarbano, bajo diversas condiciones, con objeto de sintetizar 1-benzamido-2,2-dibromo-3-fenilciclopropanocarboxilato de metilo. La reacción conduce, en el mejor de los casos, a la formación de pequeñas cantidades de 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo o 2-fenil-5-feniletiniloxazol-4-carboxilato de metilo. Los intentos de llevar a cabo la síntesis de 1-benzamido-2-bromo-2-fenilciclopropanocarboxilato de metilo, por reacción de 2-benzamido-3-bromocinamato de metilo con diazometano o metiluro de dimetilsulfoxonio, proporciona únicamente los productos de N- u O-metilación del grupo benzamido, respectivamente.
- 2.- La reacción de 2,3-dibromo-2,3-difenilciclopropanocarboxilato de metilo con dietilamina permite obtener, con rendimiento aceptable, 1-dietilamino-2,3-difenilciclopropeno-1-carboxilato de metilo. No obstante, los intentos de obtener el correspondiente ciclopropenil aminoácido, mediante hidrólisis suaves, desembocan en la apertura del anillo ciclopropénico.
- 3.- La adición de 2,2-dimetoxidiazometano, en ausencia de catalizadores, a estireno y vinilacetato de metilo conduce, con buenos rendimientos, a las correspondientes 1-pirazolinas que, por tratamiento fotolítico, sin previo aislamiento, proporcionan mezclas 60 : 40 de los isómeros E y Z de los respectivos 1-dimetoximetil-2-fenilciclopropanos y 2-dimetoximetilciclopropilacetatos de metilo. La reacción de 2,2-dimetoxidiazometano con acrilato de metilo, tanto en ausencia como en presencia de catalizadores, lleva a la 2-pirazolina, de la que no se pudo obtener el ciclopropilderivado correspondiente.
- 4.- El estudio de la reacción de Strecker, tanto en condiciones clásicas como modificadas, sobre los ciclopropanocarbaldehídos, obtenidos por hidrólisis de los acetatos arriba mencio-

nados, nos ha permitido establecer lo siguiente:

a) El isómero E de 2-fenilciclopropanocarbaldehído conduce a una mezcla equimolecular de los cuatro posibles diastereoisómeros, racémicos dos a dos de  $\alpha$ -aminonitrilos. El isómero Z del mismo aldehído da una única pareja de enantiómeros de  $\alpha$ -aminonitrilo.

b) La reacción de Strecker de (E)-2-fenilciclopropanocarbaldehído con (R)-1-feniletilamina conduce a una mezcla 80:20 de dos parejas de diastereoisómeros de 2-[(E)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-1-feniletilaminoacetónitrilo, que se pueden aislar por cristalización. La del derivado Z proporciona una única pareja de diastereoisómeros, separables cromatográficamente.

5.- Mientras que la hidrólisis ácida de los dos diastereoisómeros derivados de los 2-[(Z)-2-fenilciclopropil]-2-(R)-1-feniletilaminoacetónitrilos produce la ruptura del anillo ciclopropanico, la de los diastereoisómeros de 2-[(E)-2-fenilciclopropil]aminoacetónitrilos conduce a las respectivas  $\alpha$ -[(E)-2-fenilciclopropil]glicinas. Se establece así un método sencillo de síntesis en cuatro pasos, de  $\alpha$ -(arilciclopropil)glicinas.

6.- Un estudio de la adición enantioselectiva de diazometano sobre  $\alpha$ -benzamidocinamatos quirales, obtenidos con diversos ésteres de los ácidos (S)-láctico y (R)-mandélico, seguida de descomposición fotolítica de las 1-pirazolinas quirales que se originan, para formar los respectivos ciclopropilderivados, nos llevó a las siguientes conclusiones:

a) La relación diastereomérica obtenida varía, según sea la naturaleza de los ésteres de los ácidos láctico y mandélico.



b) La máxima asimetría en la reacción de ciclopropanación (60:40) se produce con los ésteres isopropílicos, tanto del láctico como del mandélico. Con este último, no obstante, se consiguen óptimas separaciones de los diastereoisómeros producidos.

- 7.- La hidrólisis ácida de los (1R,2R) y (1S,2S)-1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilatos de 1-(S)-isopropoxicarbonilbencilo, arriba indicados, proporciona los respectivos ácidos (1R,2R) y (1S,2S)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxilicos.
- 8.- La adición de diazometano sobre ciclo-N-acil-deshidrofenilalanil-(S)-prolina origina las correspondientes espiro-1-pirazolinas, con buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas superiores a 95:5. La descomposición fotolítica habitual produce los respectivos derivados ciclopropánicos. Los mejores resultados se consiguen con N-acetil derivados. Con ciclo-N-benzoildeshidro-(N-acetiltryptofil)-(S)-prolina los resultados son algo inferiores, en cuanto a rendimientos se refiere.
- 9.- La hidrólisis ácida de los derivados ciclopropánicos mayoritarios, arriba mencionados, proporciona, junto con (S)-prolina, fácilmente recuperable, el ácido (1R,2R)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico. Se consigue así una síntesis asimétrica, en cinco pasos, de ácido 1-amino-2-arilciclopropanocarboxílico con excelente exceso enantiomérico.
- 10.-Por formación del N-terc-butoxiderivado del derivado ciclopropánico, e hidrólisis de éste, se llega a un dipéptido enantioméricamente puro: la (1R,2R)-fenilciclopropilalanil-(2S)-prolina. El derivado indólico correspondiente sufre, en las mismas condiciones, ruptura del enlace en  $\alpha$ - al anillo de ciclopropano.

VII. BIBLIOGRAFIA

#### BIBLIOGRAFIA

1. a) C.J. Suckling; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 27, 537 (1988).  
b) R.J. Breckenridge, C.J. Suckling; Tetrahedron 42, 5665 (1986).
2. a) M.C. Pirrung, J. Am. Chem. Soc. 105, 7207 (1983).  
b) M.C. Pirrung, G.M. McGeehan; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24, 1044 (1985).
3. K. Shiraiski, K. Konoma, H. Sato, A. Ichibara, K. Sakamura, N. Nishiyama, P. Sakai; Agric. Biol. Chem. 43, 1753 (1979).
4. C. Walsh, R.A. Pascal, M. Johnston, R. Rainen, D. Dikskit, A. Krantz, M. Homma; Biochemistry, 20, 7509 (1981).
5. a) M. Bernabé, O. Cuevas, E. Fernández-Alvarez; An. Quím., 75, 977 (1979).  
b) I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández-Alvarez, A.M. Gibello. *ibid*, 79C, 65 (1983).
6. J.E. Baldwin, R.M. Adlington, B.J. Rawlings; Tetrahedron Lett. 26, 481 (1985).
7. K. Yamanoi, Y. Ohfune; Tetrahedron Lett. 29, 537 (1988).
8. M. Bernabé, O. Cuevas, E. Fernández-Alvarez; Eur. J. Med. Chem. 14, 35 (1985).
9. F.L. Switzer, H.V. Halbeek, E.M. Holt, C.H. Stammer; Tetrahedron, 45, 6091 (1989).

10. P.J. Lawson, M.G. Mc Carty , A.M. Sargeson; J. Am. Chem. Soc. 104, 6710 (1982).
11. S.R. Landor, P.D. Landor, M. Kalli, J. Chem. Soc. Perkin I, 2921 (1983).
12. a) N. Kurokawa, Y. Ohfuné; Tetrahedron Lett. 26, 83 (1985).  
b) K. Yamanoi, Y. Ohfuné; *ibid*, 22, 1181 (1988).
13. a) R. Pellicciari, B. Natalini, M. Marinozzi, L. Selvi, C. Chiorri, J.B. Monahan , T.H. Lanthorn, J.P. Synder; Neurol. Neurobiol. (Frontiers in Excitatory Amino Acid Research) 46, 67 (1988).  
b) R. Pellicciari, B. Natalini, M. Marinozzi, J.B. Monahan, J.P. Synder; Tetrahedron Lett. 31, 139 (1990).
14. A. Grouiller, J.Y. Nioche, J. Barailler, M. Roche, H. Pacheco; Eur. J. Med. Chem. 15, 139 (1980).
15. S.K. Ner, C.J. Suchling, A.R. Bell, R. Wrigglesworth; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 480 (1987).
16. C. Mapelli, H. Kimura, C.H. Stammer; Int. J. Peptide Protein Res. 27, 522 (1986).
17. a) M.I. Komendantov, I.N. Domnin, R.H. Kenbaeva, T.N. Grigoro-  
va; Zh. Org. Khim. 9, 1420 (1973). C.A. 91728p (1973).  
b) I.N. Domnin, E.F. Zhuravleva, M.I. Komendantov, A.E.  
Ritari; Zh. Org. Khim. 13, 1789 (1977). C.A. 87, 167673e  
(1977).
18. T. Wheeler, J. Ray; J. Org. Chem. 52, 4875 (1987).

19. U. Schöllkopf, B. Hupfeld, S. Kuper, E. Egert, M. Dyrbush;  
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 27, 433 (1988).
20. M.C. Pirrung, U.P. Trinks. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 857  
(1989).
21. Para una revisión ver: a) L. Fowden, P.J. Lea, E.A. Bell;  
Advances in Enzymology 50, 117 (1979). b) I. Wagner, H.  
Musso; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 22, 816 (1983).
22. a) A. Ichibara, K. Shiriashi, S. Sakamura; Ann. Phytopath.  
Soc. Japan. 43, 219 (1977).  
b) A. Ichibara, K. Shiriashi, H. Sato, S. Sakamura, K.  
Nishiyama, R. Sakai, A. Farusaki, T. Matsumoto; J. Am.  
Chem. Soc. 99, 636 (1977).
23. T. Wakamaya, H. Nakamoto, T. Shiba; Tetrahedron Lett. 25, 4411  
(1984).
24. J. Shoji, R. Sakazaki, T. Kato, K. Tori, Y. Yoshimura, S.  
Matsuura. J. Antibiot. 34, 370 (1981).
25. T. Takita, H. Umezawa; Tetrahedron Lett. 21, 4925 (1980).
26. H. Minakata, H. Komura, S. Y. Tamura, Y. Ohfuné, K.  
Nakanishi, T. Kada; Experientia 41, 1622 (1985).
27. H. Shinozaki, M. Ishida, K. Shimamoto, Y. Ohfuné; Brain Res.  
480, 355 (1989).
28. S.R. Landor, P.J. Landor, M. Kalli; J. Chem. Soc. Perkin  
Trans. I, 2921 (1983).
29. D.K. Black, S.R. Landor; J. Chem. Soc. (C), 288 (1968).

30. P.H. Lowy; J. Am. Chem. Soc. 74, 1355 (1952).
31. T.A. Connors, J. Ross; J. Chem. Soc. 2119 (1960).
32. C.J. Abshire; Experientia, 24, 778 (1968).
33. C.J. Abshire, M. Ostiguy; J. Med. Chem. 12, 965 (1976).
34. Meiji Seika Kaisha, Ltd. Japn. Patent. 81 39064 (1981) C.A. 95:P 115258u (1981).
35. J.E. Baldwin, R.H. Adlington, B.P. Domayne-Hayman, G. Knight, H. Ting; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1661 (1987).
36. P.J. Lawson, M.G. McCarthy, A.M. Sargeson; J. Am. Chem. Soc. 104, 6710 (1982).
37. a) I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández-Alvarez, M.L. Izquierdo, S. Penadés; J. Heterocyclic Chem. 20, 607 (1983).  
b) I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández-Alvarez, S. Penadés. Synthesis, 773 (1985).
38. M. Bernabé, O. Cuevas, E. Fernández-Alvarez; Synthesis, 191 (1977).
39. M.L. Izquierdo, I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández-Alvarez; Tetrahedron 41, 215 (1985).
40. C. Ingold, S. Sako, J. Field-Thorpe; J. Chem. Soc. 121, 117 (1922).
41. C. Kaiser, C.L. Zirckle, Belg. Patent. 648020 (1964). C.A. 63, 14979b (1965)

42. a) S.W. King, J.M. Riordan, E.M. Holt, C.H. Stammer. *J. Org. Chem.* 14, 35 (1979).  
b) J.M. Bland, C.H. Stammer; *ibid*, 49, 1634 (1984).  
c) A. Bartolussi, C.H. Stammer; *ibid*, 53, 992 (1988).  
d) L.F. Elrod, E.M. Holt, C. Mapelli, C.H. Stammer; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 252 (1988).
43. T. Wakamiya, Y. Oda, H. Fujita, T. Shiba. *Tetrahedron Lett.* 27, 2143 (1986).
44. K. Lalitha, D.S. Iyengar, U.T. Bhalerao. *J. Org. Chem.* 54, 1771 (1989).
45. U. Schöllkopf, B. Hupfeld, R. Gull; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (8), 754 (1986).
46. U. Schöllkopf, M. Hauptrei, J. Dippel, M. Nieger, E. Egert; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25, 192 (1985).
47. J.E. Baldwin, R.M. Adlington, G.A. Lajoie, C. Lowe, P.D. Baird, K. Prout; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 775 (1984).
48. R.K. Hill, S.R. Prakash; *J. Am. Chem. Soc.* 106, 795 (1984).
49. M.C. Pirrung, G. M. McGeehan; *J. Org. Chem.* 51, 2103 (1986).
50. J.L. Marco; *Heterocycles*, 26, 2579 (1987).
51. D.J. Aitken, J. Royer, H.P. Husson; *Tetrahedron Lett.* 29, 3315 (1988).
52. P.K. Subramanian, R.W. Woodard; *J. Org. Chem.* 52, 15 (1987).
53. U. Schöllkopf, J. Nozulak, U. Groth; *Tetrahedron* 40, 1409 (1984).

54. P.K. Subramanian, D.M. Kalvin, K. Ramalingam, R.W. Woodard;  
J. Org. Chem. 54, 270 (1989).
55. U. Schöllkopf, M. Hauptreif, J. Dippel, M. Nieger, E. Egert;  
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25, 192 (1986).
56. W.E. Doering, A.K. Hoffmann; J. Am. Chem. Soc. 76, 6162  
(1954).
57. W.T. Miller, C.S.Y. Kim; J. Am. Chem. Soc. 81, 5008 (1959).
58. G.L. Closs, L.E. Closs; J. Am. Chem. Soc. 81, 4996 (1959).
59. M. Makosza, W. Wawryzniewicz; Tetrahedron Lett. 4659 (1969).
60. W.M. Wagner, Proc. Chem. Soc. 229 (1959).
61. D. L. Seyfert, J.M. Burlitch, J.K. Heeren; J. Org. Chem. 27,  
1491 (1962).
62. E.V. Dehmlov, M. Lissel, J. Meider; Tetrahedron, 33, 363  
(1977).
63. R. Pflieger, H. Strandtmann; Chem. Ber. 90, 1455 (1957).
64. R. Breslow, J. Posner; Org. Synth. 47, 62 (1967).
65. R. Gomper, K. Schönafeinger; Chem. Ber. 112, 1514 (1979)
66. V. Sander, P. Weyerstahl; Chem. Ber. 111, 3879 (1978).
67. R. West, W. Goyert; Tetrahedron Lett. 4067 (1970).
68. M.S. Baird; Topics in Current Chemistry, 133, 137 (1988).  
y ref. allí citadas.



69. R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R.A. Peterson, J. Posner; J. Am. Chem. Soc. 87, 1320 (1965).
70. R. Breslow, C. Yuan; J. Am. Chem. Soc. 80, 5991 (1958).
71. T. Eicher, S. Böhm, H. Ehrhardt; Liebigs Ann. Chem. 765, 788 (1981).
72. G. Natta, I. Pasquon; Chim. Ind. 55, 323 (1973).
73. R. Breslow, R. Winter, H. Battiste; J. Org. Chem. 24, 415 (1959).
74. B. Halton, M.G. Banwell, "The Chemistry of the cyclopropyl group" (Ed. Rappoport) Wiley and Sons, pag. 1259 (1987).
75. U. Schöllkopf, T. Tiller, J. Bandenhagen; Tetrahedron 44, 5293 (1988) y ref. allí citadas.
76. a) H. Abdallah, R. Grée; Tetrahedron Lett. 21, 2339 (1980).  
b) H. Abdallah, K.L.R. Grée, R. Carrié; Can. J. Chem. 61, 217 (1983).  
c) Ibid; Bull. Soc. Chim. Fr. 338 (1984).
77. a) G. Bonavent, M. Causse, M. Guitard, R. Fraisse; Bull. Soc. Chim. Fr. 2462 (1964).  
b) J.M. McIntosh, H. Khalis; Can. J. Chem. 56, 2134 (1978).  
c) A.F. Noels, J.N. Braham, A.J. Hubert, P. Teyssie; Tetrahedron 34, 3495 (1978).  
d) Y. Sasaki, A. Hatanaka; Agric. Biol. Chem. 44, 2099 (1980).  
e) S. Tanako, A. Kurotaki, M. Takahashi, K. Ogasawara; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 91 (1987).

78. a) T. Akintobi, L. Jaenicke, F.J. Marner, S. Waffenschmidt; Lieb. Ann. Chem. 986 (1979).  
b) J.S. Cha, J.E. Khim, K.W. Lee; J. Org. Chem. 52, 5030 (1987).  
c) J.S. Cham, J.E. Khim, S.Y. Oh, J.D. Khim; Tetrahedron Lett. 28, 4575 (1987).
79. a) I. Arai, A. Mori, H. Yamamoto; J. Am. Chem. Soc. 107, 8254 (1985).  
b) A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, H. Nakai, Y. Arai; Tetrahedron, 42, 6447 (1986).
80. W. Kirmse, SM. Buschhoff; Chem. Ber. 100, 1491 (1967).
81. R. Duschinsky, L.A. Dolan, J. Am. Chem. Soc. 68, 2350 (1946).
82. G. Mass, Topics in Current Chemistry 137, 77 (1987).
83. H. Abdallah, R. Gréé, R. Carrié; Bull. Soc. Chim. Fr. 794 (1985).
84. P. Scribe, J. Wiemann; Bull. Soc. Chim. Fr. 2268 (1971).
85. R. Yoneka, K. Santo, S. Harusawa, T. Kurihara; Synthesis, 1054 (1986).
86. K. Mai, G. Patil; Tetrahedron Lett. 4583 (1984).
87. C.F.M. Allen, J.A. VanAllan; Org. Synthesys, III, 275 ().
88. a) K. Makenzie "The Chemistry of the hydrazo, azo y azoxy groups" (Ed. Patai), pag. 329 (1975).  
b) P.S. Engel; Chem. Rev. 80, 99 (1980).
89. M.S. Pattel, M. Worsley; Can. J. Chem. 48, 1881 (1970).

90. W.J. Greenlee; J. Org. Chem. 49, 2632 (1984).
91. K. Mai, G. Patie; Org. Prep. Proc. Int. 17, 183 (1985).
92. S. Harusawa, Y. Hamahada, T. Shiori; Tetrahedron Lett. 4663 (1979).
93. a) K. Weinges, M. Brachmann, P. Stahnecker, H. Rodewald; Can. J. Chem. 48, 1881 (1970).  
b) D.M. Stout, L.A. Black, W.L. Matier; J. Org. Chem. 48, 5369 (1983).
94. Para una revisión, ver R.L. Johnson, J.F. Koerner; J. Med. Chem. 31, 2057 (1988).
95. H. Poisel, U. Schmit; Chem. Ber. 106, 3408 (1973).
96. L.M. Jackman, S. Sternhell; "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry in Organic Chemistry", pag. 286 y sig. Ed. Pergamon Press (1969).
97. C.R. Johnson, C.W. Schroeck; J. Am. Chem. Soc. 95, 7418 (1973).
98. a) T. Mukaiyama, K. Fujimoto, T. Takeda; Chem. Lett. 1207 (1979).  
b) A. Monpert, J. Martelli, R. Grée, R. Carrié; Tetrahedron Lett. 22, 1961 (1981).  
c) J. Muzler, M. Kappert; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 22, 63 (1983).
99. G. Leroy, M. Sana; Tetrahedron, 31, 2091 (1975).
100. J.W. Hines, E.G. Breitholle, M. Sato, C.H. Stammer; J. Org. Chem. 41, 1466 (1976).

101. S.W. King, J.M. Riordan, E.M. Holt, C.H. Stammer; J. Org. Chem. 47, 3270 (1982).
102. S.H. Gaines, J.L. Bada; J. Org. Chem. 53, 2757 (1988).
103. a) J.A. Marshall, G.L. Bundy, W.I. Fanta; J. Org. Chem. 33, 3908 (1968).  
b) F.O. Lassen, C.H. Stammer; J. Org. Chem. 36, 2631 (1971).
104. a) R. Sustmann; Tetrahedron Lett. 2717 (1971).  
b) R. Sustmann, E. Weinling; Tetrahedron Lett. 877 (1977).
105. H. Huxfeldt, J. Behling, G. Grete. W. Rogalski; J. Am. Chem. Soc. 89, 4991 (1967).
106. D.L. Flynn, R.E. Zelle, P.A. Grieco; J. Org. Chem. 48, 2425 (1983).
107. L.H. Vaughn, M.D. Robbins; J. Org. Chem. 40, 1187 (1975).
108. D.G. Neilson, "The Chemistry of amidines and imidates" (Ed. Patai), pag. 422 (1975).
109. U. Schöllkopf; Tetrahedron 39, 2085 (1983).
110. G.A. Olah. S.C. Narang, B.G. Balaram Gupta, R. Malhotra; J. Org. Chem. 44, 1247 (1979).
111. M.C. Pirrung, S.E. Dunlap, U.P. Trinks; Helv. Chim. Acta. 72, 1301 (1989).
112. A.F. Hegarty, "The Chemistry of diazonium and diazo groups" (Ed. Patai) pag. 581 (1978).
113. R. Pellicciari; Comunicación personal.

114. J.P. Fleury, A. Baysang; Bull. Soc. Chem. Fr. 4102 (1969).

115. T. Eicher, G. Frenzel; Z. Naturforschg. 20 b, 274 (1965).